

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SUVEZEN NEO, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
SUVEZEN NEO, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
SUVEZEN NEO, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SUVEZEN NEO, 10 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.

SUVEZEN NEO, 20 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.

SUVEZEN NEO, 40 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

SUVEZEN NEO, 10 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 210,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

SUVEZEN NEO, 20 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 268,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

SUVEZEN NEO, 40 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 384,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

SUVEZEN NEO, 10 mg + 10 mg: białe do białawych, okrągłe, dwuwypukłe, o średnicy około 9,1 mm tabletki powlekane.

SUVEZEN NEO, 20 mg + 10 mg: żółte do jasnożółtych, okrągłe, dwuwypukłe, o średnicy około 9,9 mm tabletki powlekane.

SUVEZEN NEO, 40 mg + 10 mg: różowe, okrągłe, dwuwypukłe, o średnicy około 11,1 mm tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Pierwotna hipercholesterolemia / Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO jest wskazany jako leczenie uzupełniające dietę u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną oraz nierodzinną) lub homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią:

- u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli samymi statynami,
- u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib oraz rozuwastatynę podawanych jednocześnie w tych samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

## Profilaktyka incydentów sercowo-naczyniowych

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO jest wskazany jako leczenie zastępcze u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib oraz rozuwastatynę podawanych jednocześnie w tych samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oraz ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w czasie leczenia produktem leczniczym SUVEZEN NEO.

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Jeżeli produkt leczniczy SUVEZEN NEO jest stosowany u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli samymi statynami, dawkę produktu leczniczego SUVEZEN NEO należy dostosować indywidualnie zgodnie z docelowym stężeniem lipidów i odpowiedzią pacjenta.

Jeżeli produkt leczniczy SUVEZEN NEO jest stosowany u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o rozuwastatynę oraz ezetymib podawanych jednocześnie w tych samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych, rozpoczęcie 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 określonej mocy.

Pacjent powinien stosować moc odpowiadającą jego wcześniejszemu leczeniu.

Zalecana dawka to jedna tabletkę produktu leczniczego SUVEZEN NEO raz na dobę.

#### *Jednoczesne stosowanie z produktami wiążącymi kwasy żółciowe*

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe (patrz punkt 4.5).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2, jednakże na ich podstawie nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie substancji czynnych w oddzielnie. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o określonej mocy.

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Produkt leczniczy SUVEZEN NEO jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny.

Dawka produktu leczniczego SUVEZEN NEO (40 mg + 10 mg) jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego SUVEZEN NEO u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane niezależnie od dawki (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Rasa*

Zaobserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę u pacjentów pochodzących z Azji (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów pochodzących z Azji wynosi 5 mg. Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki powinny być stosowane produkty jednoskładnikowe. Tabletki powlekane produktu leczniczego SUVEZEN NEO 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.3 oraz 5.2).

#### *Polimorfizmy genetyczne*

Znane są szczególne typy polimorfizmów genetycznych, które prowadzą do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono występowanie szczególnego rodzaju polimorfizmu, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu leczniczego SUVEZEN NEO.

#### *Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii*

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki powinny być stosowane produkty jednoskładnikowe. Tabletki powlekane produktu leczniczego SUVEZEN NEO 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u niektórych z tych pacjentów (patrz punkty 4.3).

#### *Leczenie skojarzone*

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

Jeśli to możliwe, należy rozważyć leczenie alternatywne oraz w razie konieczności rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym SUVEZEN NEO. W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z produktem leczniczym SUVEZEN NEO jest nieuniknione, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia skojarzonego oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO można przyjmować o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz każdy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczający 3-krotnie górną granicę normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z miopatią (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci jednocześnie leczeni cyklosporyną (patrz punkt 4.5).

Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Czynniki te obejmują:

- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).
- Niedoczynność tarczycy.
- Występowanie genetycznie uwarunkowanych chorób mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny.
- Wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów.
- Nadużywanie alkoholu.
- Sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu.
- Pochodzenie azjatyckie pacjentów.
- Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

(patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2)

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### *Wpływ na mięśnie szkieletowe*

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, w szczególności dawkami większymi niż 20 mg obserwowano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię oraz rzadko rabdomiolizę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rabdomiolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa przy dawce 40 mg. Podczas stosowania ezetymibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Jednakże bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy podczas monoterapii ezetymibem oraz w przypadku skojarzenia ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, zwiększającymi ryzyko rabdomiolizy.

Jeśli istnieje podejrzenie miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub miopatia zostanie potwierdzona stężeniem fosfokinazy kreatynowej (CPK), należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO i innych produktów leczniczych równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie produktem leczniczym SUVEZEN NEO powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tklivości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

W kilku przypadkach zgłaszano, że statyny powodowały wystąpienie lub pogorszenie wcześniej występującej miastonii lub ocznej postaci miastonii (patrz punkt 4.8). Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego SUVEZEN NEO w przypadku nasilenia objawów. Zgłaszano przypadki nawrotów objawów po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

### ***Pomiar aktywności kinazy kreatynowej***

Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w obecności innej ewentualnie możliwej przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność CK była znacznie zwiększona ( $>5 \times \text{GGN}$ ), badania potwierdzające należy przeprowadzić w ciągu 5-7 dni. Jeśli w powtórzonym badaniu kontrolnym CK  $>5 \times \text{GGN}$ , nie należy rozpoczynać leczenia.

### ***Przed rozpoczęciem leczenia***

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Czynniki te obejmują:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni występujące u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie w przeszłości objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek powyżej 70 lat,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 oraz 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

W tej grupie pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, dlatego zalecane jest monitorowanie kliniczne. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ( $>5 \times \text{GGN}$ ), nie należy rozpoczynać leczenia.

### ***Podczas leczenia***

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłaszania niewyjaśnionego bólu, osłabienia lub kurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. W tej grupie pacjentów należy wykonać badanie aktywności CK. Leczenie należy przerwać, jeśli dojdzie do znacznego zwiększenia aktywności CK ( $>5 \times \text{GGN}$ ) lub jeśli objawy ze strony mięśni będą ciężkie i będą powodować codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK będzie  $\leq 5 \times \text{GGN}$ ). Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności CK do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, ściśle monitorując pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, rutynowa kontrola aktywności CK nie jest uzasadniona.

W czasie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, lub po jego zakończeniu odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM, ang. *immune-mediated necrotising myopathy*). IMNM klinicznie charakteryzuje osłabienie mięśni proksymalnych i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy krwi, która utrzymuje się pomimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych nie uzyskano danych wskazujących zwiększony wpływ na mięśnie szkieletowe w małej grupie pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże, u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego w tym z gemfibrozylem, z cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi zaobserwowano wzrost częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii.

Gemfibrozyl zwiększa ryzyko miopatii podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie jest zalecane połączenie rozuwastatyny oraz gemfibrozylu. Korzyści wynikające z dalszych zmian stężenia lipidów, w wyniku jednoczesnego zastosowania rozuwastatyny z fibratami lub niacyną, należy starannie rozważyć w stosunku do ryzyka związanego

ze stosowaniem tych skojarzeń. Dawka 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazana podczas jednoczesnego stosowania fibratów (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Produkt leczniczy SUVEZEN NEO nie powinien być stosowany u jakiegokolwiek pacjenta z ostrym, ciężkim stanem sugerującym miopatię lub predysponującym do rozwoju wtórnej niewydolności nerek w następstwie rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

#### ***Wpływ na wątrobę***

W kontrolowanych badaniach, w których pacjentom podawano jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano nieprzerwane zwiększenie aktywności aminotransferaz ( $\geq 3$  razy powyżej górnej granicy normy [GGN]). Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Rozuwastatynę należy odstawić lub należy zmniejszyć dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi jest wyższa niż 3-krotność wartości górnej granicy normy. Po wprowadzeniu do obrotu częstość występowania skutków ciężkich działań niepożądanych na wątrobę (głównie zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest wyższa dla dawki 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią wywołaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym choroba podstawowa powinna być leczona przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, w związku z nieznanym wpływem zwiększonej ekspozycji na ezetymib (patrz punkt 5.2).

#### ***Choroby wątroby i alkohol***

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozuwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub), u których w przeszłości występowały choroby wątroby.

#### ***Wpływ na nerki***

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, w większości przypadków stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie białkomoczu, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanego testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie białkomoczu poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w okresie po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa przy dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

#### ***Cukrzyca***

Niektóre dane sugerują, że wszystkie 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/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W przeprowadzonych badaniach 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.

#### ***Śródmiąższowa choroba płuc***

W wyjątkowych przypadkach podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza przyjmowanych długotrwale, zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączkę). Jeśli u pacjenta podejrzewany jest rozwój śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statyną.

### ***Ciężkie skórne reakcje niepożądane***

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. *Stevens-Johnson syndrome*) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego SUVEZEN NEO i rozważyć alternatywne leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

### ***Inhibitory proteazy***

U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, zaobserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę korzyści wynikające z obniżenia stężenia lipidów w wyniku zastosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO u pacjentów z HIV przyjmujących inhibitory proteazy oraz możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu, podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteazy nie jest zalecane, chyba że dawki rozuwastatyny zostaną odpowiednio dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

### ***Fibraty***

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami (patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.5).

Jeśli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy SUVEZEN NEO i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, leczenie powinno być przerwane. Wskazane jest przeprowadzenie badań pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### ***Leki przeciwzakrzepowe***

W przypadku stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn lub fluindionem należy odpowiednio monitorować wartości INR (ang. *International Normalised Ratio* - międzynarodowy współczynnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

### ***Kwas fusydowy***

Produktu leczniczego SUVEZEN NEO nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia jego stosowania. U pacjentów, u których zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie statyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Donoszono o przypadkach rabdomiolizy (w tym prowadzących do śmierci) u pacjentów otrzymujących leczenie kwasem fusydowym i jednocześnie leczonych statyną (patrz punkt 4.5) Pacjenta należy poinformować, że powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni.

Leczenie statynami można ponownie włączyć po upływie siedmiu dni od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych sytuacjach, w których konieczne jest dłuższe podawanie kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu leczniczego

SUVEZEN NEO i kwasu fusydowego należy rozważać indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta i stosować pod ścisłym nadzorem medycznym.

#### **Rasa**

W badaniach farmakokinetycznych wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

#### **Dzieci i młodzież**

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy SUVEZEN NEO nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

#### **Produkt leczniczy SUVEZEN NEO zawiera laktozę oraz sól**

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej tabletkie, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Skojarzenia przeciwwskazane:

*Cyklosporyna:* Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego SUVEZEN NEO z cyklosporyną jest przeciwwskazane z powodu tego, że zawiera on rozuwastatynę (patrz punkt 4.3). Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny, wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Jednoczesne stosowanie tych leków nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepie nerki, z klirensiem kreatyniny >50 ml/min, którzy przyjmowali ustaloną dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono 3,4-krotne zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu (zakres 2,3 do 7,9-krotność) w porównaniu do zdrowej populacji kontrolnej z innego badania (n=17), otrzymujących ezetymib w monoterapii.

W innym badaniu u pacjenta po przeszczepie nerki z ciężką niewydolnością nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych produktów leczniczych, wykazano 12-krotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi wyłącznie ezetymib. W badaniu naprzemiennym (typu: *crossover study*), w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników stosowanie ezetymibu w dawce 20 mg na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w 7. dniu badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15% (zakres 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu do 100 mg wyłącznie cyklosporyny w pojedynczej dawce. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepie nerki.

#### Skojarzenia niezalecane:

*Fibraty i inne produkty hipolipemizujące:* Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i ezetymib (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli u pacjenta przyjmującego ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, należy przerwać leczenie. Wskazane jest przeprowadzenie badań pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu (odpowiednio w przybliżeniu 1,5 oraz 1,7-krotnie).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniach z udziałem zwierząt, ezetymib czasami zwiększał stężenie cholesterolu w żółci pęcherzyka żółciowego, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych podczas stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny ( $C_{max}$ ) oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonych specyficznych badaniach dot. interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (większa lub równa 1 g na dobę) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te – podawane pojedynczo mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie dawki 40 mg + 10 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

*Inhibitory proteazy:* Choć dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1).

W przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz połączenia dwóch inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru) spowodowało około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie odpowiednio AUC i  $C_{max}$  rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie skojarzeń rozuwastatyny i niektórych inhibitorów proteazy może być brane pod uwagę po starannym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny na podstawie spodziewanego wzrostu ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5, Tabela 1).

*Inhibitory białek transportujących:* Rozuwastatyna jest substratem pewnych białek transportujących, w tym transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 oraz transportera wypompowującego BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych transporterów białkowych, może prowadzić do wzrostu stężeń rozuwastatyny w surowicy krwi oraz zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5, Tabela 1).

*Kwas fusydowy:* Ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być większe po jednoczesnym podawaniu kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo ze statynami. Mechanizm tych interakcji nie jest jeszcze znany (nie wiadomo, czy wynika z farmakodynamiki, farmakokinetyki czy też obydwu). Donoszono o przypadkach rhabdomyolizy (w tym przypadki zgonów) u pacjentów przyjmujących jednocześnie to skojarzenie.

Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas podawania kwasu fusydowego (patrz również punkt 4.4.).

#### Inne interakcje:

*Enzymy układu cytochromu P450:* Z badań *in vitro* oraz *in vivo* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego ani pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te wykazują słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu zachodzącego za pośrednictwem cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4) czy ketokonazolem (inhibitor izoenzymów CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów metabolizujących leki z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych farmakokinetycznych interakcji pomiędzy

ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 oraz 3A4 lub przez N-acetylotransferazę.

*Leki zobojętniające:* Jednoczesne przyjmowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za klinicznie istotne.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwasność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało zbadane.

*Kolestyramina:* Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. W wyniku tej interakcji po włączeniu ezetymibu do leczenia kolestyraminą, efekt zwiększonej redukcji stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) może ulec osłabieniu (patrz punkt 4.2).

*Leki przeciwzakrzepowe, antagoniści witaminy K:* Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn lub fluindionem należy odpowiednio monitorować wartości INR (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zaprzestanie podawania rozuwastatyny lub zmniejszenie jej dawki może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

*Klopidogrel:* Wykazano, że klopidogrel zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę u leczonych pacjentów poprzez zwiększenie 2-krotnie (AUC) i 1,3-krotnie ( $C_{max}$ ) po podaniu dawki 300 mg klopidogrelu oraz 1,4-krotnie (AUC) bez wpływu na  $C_{max}$  po wielokrotnym podaniu dawki 75 mg klopidogrelu.

*Tikagrelor:* Tikagrelor może wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rozuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej i rhabdmiolizy.

*Erytromycyna:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą  $AUC_{(0-t)}$  rozuwastatyny o 20%, a stężenia maksymalnego  $C_{max}$  rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki jelit po zastosowaniu erytromycyny.

*Doustne środki antykoncepcyjne/hormonalna terapia zastępcza (HTZ):* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradolu i norgestrelu o odpowiednio 26 i 34%. Zwiększone stężenia w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki leku antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla kobiet przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HTZ, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania. Jednakże skojarzenie to było stosowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane. W przeprowadzonych badaniach dot. interakcji ezetymib nie wywierał wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu i lewonorgestrelu).

*Inne produkty lecznicze:* Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących interakcji można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną. W badaniach klinicznych dotyczących interakcji stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu czy midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie wpływała na jego biodostępność.

*Rozuwastatyna/ezetymib:* Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) rozuwastatyny u osób z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznych w zakresie działań niepożądanych pomiędzy rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 4.4).

### **Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)**

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki muszą być dostosowane. Maksymalną dawkę dobową należy tak zmodyfikować, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła 40 mg na dobę, bez przyjmowania produktów leczniczych wchodzących w interakcje, na przykład dawka 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) oraz dawka 10 mg rozuwastatyny z połączeniem rytonawir/atazanawir (3,1-krotny wzrost).

**Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję rozuwastatyny (AUC; w kolejności wielkości malejących) z opublikowanych badań klinicznych**

<b>Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję</b>	<b>Schemat dawkowania rozuwastatyny</b>	<b>Zmiana AUC rozuwastatyny*</b>
Cyklosporyna 75 mg, dwa razy na dobę do 200 mg, dwa razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotny ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotny ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg, raz na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotny ↑
Welpataswir 100 mg, raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę/dasabuwir 400 mg, dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny ↑
Grazoprewir 200 mg/ elbaswir 50 mg, raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotny ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg, raz na dobę, 7 dni	5 mg, raz na dobę, 7 dni	2,2-krotny ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg, raz na dobę, 7 dni	2,1-krotny ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotny ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg raz na dobę, 7 dni	40 mg, raz na dobę	2-krotny ↑, 1,4-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg, raz na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg, raz na dobę, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg,	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotny ↑

dwa razy na dobę, 11 dni		
Dronedaron 400 mg, dwa razy na dobę	Nie jest dostępny	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg, raz na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	**1,4-krotny ↑
Ezetymib 10 mg, raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	**1,2-krotny ↑
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg, trzy razy na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Fenofibrat 67 mg, trzy razy na dobę, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg, raz na dobę, 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg, raz na dobę, 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg, cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	20% ↓
Bajkalin 50 mg, trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
<p>*Dane podane jako zmiany x-krotne oznaczają prostą zależność pomiędzy terapią skojarzoną a monoterapią rozuwastatyną. Dane podane jako zmiana % oznaczają % różnicę w stosunku do monoterapii rozuwastatyną.  Wzrost jest oznaczony „↑”, brak zmian jako „↔”, spadek jako „↓”.</p> <p>**Przeprowadzono kilka badań interakcji z różnymi dawkami rozuwastatyny, tabela przedstawia najbardziej istotny wskaźnik.</p>		

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego SUVEZEN NEO jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

##### Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania z udziałem zwierząt dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia w ciąży. Wyniki badań z udziałem zwierząt zawierają ograniczone dowody toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego SUVEZEN NEO, powinna niezwłocznie przerwać jego przyjmowanie.

##### Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

## Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samców i samic szczura, natomiast rozuwastatyna w większych dawkach wywierała toksyczny wpływ na jądra u samców małp i psów (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane poprzednio zgłaszane dla poszczególnych składników (ezetymib lub rozuwastatyna) mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego SUVEZEN NEO.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, ezetymib w dawce 10 mg na dobę podawano 2396 pacjentom w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną lub 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem.

Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była podobna pomiędzy ezetymibem i placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupach przyjmujących ezetymib i placebo.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, wycofało się z badania ze względu na działania niepożądane.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	trombocytopenia <sup>2</sup>
	częstość nieznana	trombocytopenia <sup>5</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy <sup>2</sup>
	częstość nieznana	nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) <sup>5</sup>
Zaburzenia endokrynologiczne	często	cukrzyca <sup>1,2</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	zmniejszenie apetytu <sup>3</sup>
Zaburzenia psychiczne	częstość nieznana	depresja <sup>2,5</sup>

Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy <sup>2,4</sup> , zawroty głowy <sup>2</sup>
	niezbyt często	parestezje <sup>4</sup>
	bardzo rzadko	polineuropatia <sup>2</sup> , zanik pamięci <sup>2</sup>
	częstość nieznana	neuropatia obwodowa <sup>2</sup> , zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) <sup>2</sup> , zawroty głowy <sup>5</sup> ; parestezje <sup>5</sup> , miastenia <sup>2</sup>
Zaburzenia oka	częstość nieznana	oczna postać miastenii <sup>2</sup>
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy <sup>3</sup> , nadciśnienie tętnicze <sup>3</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	kaszel <sup>3</sup>
	częstość nieznana	kaszel <sup>2</sup> , duszność <sup>2,5</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcie <sup>2</sup> , nudności <sup>2</sup> , ból brzucha <sup>2,3</sup> , biegunka <sup>3</sup> , wzdęcia z oddawaniem wiatrów <sup>3</sup>
	niezbyt często	niestrawność <sup>3</sup> ; choroba refluksowa przełyku <sup>3</sup> ; nudności <sup>3</sup> , suchość w jamie ustnej <sup>4</sup> ; zapalenie błony śluzowej żołądka <sup>4</sup>
	rzadko	zapalenie trzustki <sup>2</sup>
	częstość nieznana	biegunka <sup>2</sup> , zapalenie trzustki <sup>5</sup> ; zaparcie <sup>5</sup>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych <sup>2</sup>
	bardzo rzadko	żółtaczką <sup>2</sup> , zapalenie wątroby <sup>2</sup>
	częstość nieznana	zapalenie wątroby <sup>5</sup> , kamica żółciowa <sup>5</sup> , zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>5</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd <sup>2,4</sup> , wysypka <sup>2,4</sup> , pokrzywka <sup>2,4</sup>
	częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona <sup>2</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>5</sup> , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) <sup>2</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból mięśni <sup>2,4</sup>
	niezbyt często	ból stawów <sup>3</sup> ; kurcze mięśni <sup>3</sup> ; ból karku <sup>3</sup> , ból pleców <sup>4</sup> ; osłabienie mięśni <sup>4</sup> ; ból kończyn <sup>4</sup>
	rzadko	miopatia (w tym zapalenie mięśni) <sup>2</sup> , rabdomioliza <sup>2</sup> , toczeń rumieniowaty polekowy, pęknięcie mięśni
	bardzo rzadko	ból stawów <sup>2</sup>
	częstość nieznana	martwiczca miopatia o podłożu immunologicznym <sup>2</sup> , zaburzenia ścięgien, czasami powikłane zerwaniem <sup>2</sup> , ból mięśni <sup>5</sup> ; miopatia/rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	krwimocz <sup>2</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	ginekomastia <sup>2</sup>
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT <sup>4</sup>
	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT <sup>3</sup> ; zwiększenie aktywności CPK we krwi <sup>3</sup> ; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>3</sup> ; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby <sup>3</sup>

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie <sup>2</sup> , zmęczenie <sup>3</sup>
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej <sup>3</sup> , ból <sup>3</sup> , osłabienie <sup>4</sup> ; obrzęki obwodowe <sup>4</sup>
	częstość nieznana	obrzęki <sup>2</sup> , osłabienie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glukoza we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższone trójglicerydy, nadciśnienie w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

<sup>2</sup> Profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i (lub) licznych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>3</sup> Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) z większą częstością niż w grupie placebo (N=1159).

<sup>4</sup> Ezetymib podawany ze statynami. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu ze statynami (N=11 308) z większą częstością niż w grupie przyjmującej wyłącznie statyny (N=9361).

<sup>5</sup> Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu (stosowanego ze statynami lub bez), zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych jest zależna od dawki.

### ***Wpływ na nerki***

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie, stwierdzonego testem paskowym białkomoczu, głównie pochodzenia kanalikowego. Podczas leczenia dawkami 10 mg i 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmiany wyniku obecności białka w moczu z „brak” lub „śladowe” na „++” lub wyższe. Po zastosowaniu dawki 20 mg nieznacznie częściej stwierdzano zmianę wyniku obecności białka w moczu (z „brak” lub „śladowe” na „+”). W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Na podstawie przeglądu danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu do obrotu do chwili obecnej nie ustalono związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

Krwiomocz zaobserwowano u pacjentów leczonych rozuwastatyną, a dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania jest niewielka.

### ***Wpływ na mięśnie szkieletowe***

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką większą niż 20 mg, stwierdzono wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdomiolizę, z ostrą niewydolnością nerek lub bez.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej ( $>5$  x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

### ***Wpływ na wątrobę***

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Częstość zgłaszania dotycząca występowania rhabdomiolizy, poważnych zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (składających się głównie ze wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest wyższa w przypadku dawki 40 mg.

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia funkcji seksualnych
- W wyjątkowych przypadkach śródmiąższowe zapalenie płuc, szczególnie podczas długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4).

### **Parametry laboratoryjne**

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i (lub) AspAT  $\geq 3$  x GGN w kolejnych oznaczeniach) była podobna w grupach przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których leki stosowano w skojarzeniu, częstość wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu leczenia lub podczas jego kontynuacji (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK  $>10$ xGGN u 4 spośród 1647 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub wyłącznie statyna) (patrz punkt 4.4).

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego SUVEZEN NEO nie została określona u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Rozuwastatyna: W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej  $>10$ xGGN oraz objawy ze strony mięśni po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej w porównaniu z grupą dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa rozuwastatyny był podobny u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

Ezetymib: 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 ( $\geq 3$  x GGN, w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano wzrostu aktywności CPK ( $\geq 10$  x GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

W osobnym badaniu z udziałem młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248) u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem i (lub) symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ( $\geq 3$  x GGN, w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% pacjentów (2 pacjentami) stosujących symwastatynę w monoterapii; wielkości te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% w przypadku podwyższenia stężenia CPK ( $\geq 10$  x GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii. Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

### Ezetymib

W badaniach klinicznych, ezetymib był ogólnie dobrze tolerowany w dawce 50 mg na dobę podawanej 15 zdrowym ochotnikom przez okres do 14 dni lub dawce 40 mg na dobę podawanej 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres do 56 dni. W badaniach z udziałem zwierząt nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg mc. ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg mc. u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu: większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były ciężkie.

### Rozuwastatyna

Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej (CK). Wydaje się, że hemodializa nie ma zastosowania w leczeniu przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi, rozuwastatyna i ezetymib  
Kod ATC: C10BA06

### Mechanizm działania

Cholesterol w osoczu pochodzi z jelitowej absorpcji i z syntezy endogennej. Produkt leczniczy SUVEZEN NEO zawiera rozuwastatynę i ezetymib, dwie substancje obniżające poziom lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Produkt leczniczy SUVEZEN NEO obniża podwyższony cholesterol całkowity (TC), cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C), apolipoproteinę B (Apo B), trójglicerydy (TG) oraz cholesterolu frakcji lipoprotein gęstości innej niż wysoka (nie-HDL-C), a zwiększa poziom cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie syntezy i absorpcji cholesterolu.

### Ezetymib

### Mechanizm działania

Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego z jelit do wątroby. Z kolei statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu

klinicznym z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

#### Działanie farmakodynamiczne

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla [ $C^{14}$ ], nie miał zaś wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu czy rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL.

Podawanie ezetymibu ze statyną skutecznie redukuje ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i epizodem ostrego zespołu wieńcowego (OZW) w wywiadzie.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną ezetymib stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu ze statyną u pacjentów z hipercholesterolemią powodował znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo B) i trójglicerydów (TG) oraz zwiększał stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C).

#### *Hipercholesterolemia pierwotna*

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących statynę w monoterapii, u których nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C (od 2,6 do 4,1 mmol/l [od 100 do 160 mg/dl], w zależności od wyjściowej charakterystyki) według National Cholesterol Education Program (NCEP). Pacjentów tych przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w połączeniu z dotychczas stosowaną statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C (~82%) w momencie włączenia do badania, znacznie więcej pacjentów zrandomizowanych do leczenia ezetymibem uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo, odpowiednio 72% w porównaniu z 19%. Również odpowiednie zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL były znamienne różne (25% w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu z 4% w grupie placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do dotychczas przyjmowanej statyny znamienne zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego (TC), stężenie ApoB, stężenie trójglicerydów oraz zwiększało stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Ezetymib lub placebo dodane do aktualnie przyjmowanej statyny powodowały zmniejszenie mediany stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10 lub 0% w porównaniu z wartościami początkowymi.

W dwóch badaniach z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, kontrolowanych placebo, z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, u 1719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią stosowanie ezetymibu w dawce 10 mg znacznie zmniejszało stężenia cholesterolu całkowitego (TC) (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i triglicerydów (8%) oraz zwiększało stężenia HDL-C (3%) w porównaniu z placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na stężenia osoczowe rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E, a także nie miał wpływu na czas protrombinowy oraz, podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

## 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. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje syntezę VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL.

### Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie podwyższonej frakcji cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji cholesterolu HDL. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C i VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C oraz nie-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

**Tabela 2: Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)**

Dawka	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nie-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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	0

Działanie lecznicze jest osiągnięte w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie pojawia się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rozuwastatyna jest skuteczna u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią, współistniejącą z hipertrójglicycydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku, a także w szczególnych populacjach, takich jak diabetycy czy pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.

Na podstawie połączonych danych z badań klinicznych fazy III wykazano skuteczność rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS, ang. *European Atherosclerosis Society*, 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W dużym badaniu z udziałem 435 pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią stosowano rozuwastatynę w dawkach od 20 mg do 80 mg z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki wykazały korzystny wpływ na stężenia lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (12 tygodni leczenia), stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. 33% pacjentów osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano odpowiedź 42 pacjentów z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 do 40 mg. W ogólnej populacji badania stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

### **Rozuwastatyna+ezetymib**

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Połączenie rozuwastatyny z 10 mg ezetymibu umożliwiło większe obniżenie stężenia cholesterolu LDL i pozwoliło większej liczbie pacjentów osiągnąć docelowy poziom stężenia cholesterolu LDL. Wykazano to w badaniu klinicznym z udziałem 469 pacjentów, których przydzielono losowo do grupy monoterapii rozuwastatyną lub do grupy leczonej skojarzeniem z ezetymibem przez 6 tygodni. Skojarzenie rozuwastatyny z ezetymibem zmniejszyło stężenie cholesterolu LDL znacznie bardziej niż rozuwastatyna stosowana w monoterapii (o 3,4 mmol/l w porównaniu z 2,8 mmol/l). Inne składniki profilu lipidów/lipoprotein także uległy znacznej poprawie po zastosowaniu skojarzenia rozuwastatyna z ezetymibem (p <0,001). Oba sposoby leczenia były ogólnie dobrze tolerowane.

Inne trwające 6 tygodni, randomizowane, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne w grupach równoległych oceniało bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (w dawce 10 mg) dodanego do stabilnej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny z 5 do 10 mg lub z 10 do 20 mg.

Badanie populacyjne obejmujące 440 pacjentów ze średnio wysokim/wysokim ryzykiem choroby wieńcowej, ze stężeniami cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) wyższymi niż zalecenia National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl u pacjentów z umiarkowanie wysokim/wysokim ryzykiem bez miażdżycy naczyń lub <70 mg/dl u pacjentów z wysokim ryzykiem z miażdżycą naczyń). Łączne dane wykazały, że dodanie ezetymibu do stabilnego leczenia rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg obniżyło cholesterol LDL o 21%. Dla porównania, podwajając dawkę rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg osiągnano redukcję cholesterolu LDL o 5,7%. Indywidualnie, ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 5 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 10 mg, natomiast ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 10 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 20 mg. Porównując stopniowe zwiększanie dawek rozuwastatyny, działanie wspomagające ezetymibu pozwoliło na osiągnąć znacznie większe redukcje stężenia cholesterolu <70 lub <100 mg/dl oraz <70 mg/dl u wszystkich pacjentów; uzyskano znacznie większe obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu lipoprotein gęstości innej niż wysoka oraz apolipoproteiny B; osiągnięto podobny wpływ na inne parametry lipidowe. Podsumowując, w porównaniu do stopniowego zwiększania podwajającego dawkę rozuwastatyny, dodanie 10 mg ezetymibu do stabilnej terapii rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg zwiększyło poprawę wielu parametrów lipidowych.

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepione, podwójnie zamaskowane, w grupach równoległych, aktywnie kontrolowane badanie kliniczne (LPS15021) zostało przeprowadzone u 452 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią oraz w grupie wysokiego ryzyka (HR, ang. *high risk*) lub bardzo wysokiego ryzyka (VHR, ang. *very high risk*) u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (CVD, ang. *cardiovascular disease*) oraz u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli przy stosowaniu ustalonej dawki dobowej 10 mg lub 20 mg rozuwastatyny lub równoważnej statyny, bez żadnej innej terapii modyfikującej stężenie lipidów (LMT, ang. *lipid-modifying therapy*).

Podczas 6-tygodniowej fazy leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby:

- 208 pacjentów, w grupie wysokiego ryzyka (HR), podlegało randomizacji do grupy otrzymującej rozuwastatynę w dawce 10 mg + ezetymib w dawce 10 mg jako produkt leczniczy złożony (FDC, ang. *fixed dose combination*) (R10/E10, n=104) lub rozuwastatyny w dawce 20 mg (R20, n=104).
- 244 pacjentów, w grupie bardzo wysokiego ryzyka (VHR), podlegało randomizacji do grupy otrzymującej rozuwastatynę w dawce 20 mg + ezetymib w dawce 10 mg jako produkt leczniczy złożony (FDC) (R20/E10, n=82) lub rozuwastatynę w dawce 40 mg + ezetymib w dawce 10 mg

jako produkt leczniczy złożony (FDC) (R40/E10, n=79) lub rozuwastatynę w dawce 40 mg (R40, n=83).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła obliczona zmiana procentowa LDL-C, od momentu włączenia do badania do 6 tygodnia w zmodyfikowanej grupie zakwalifikowanej do badania (mITT, ang. *modified intent-to-treat*).

W grupie bardzo wysokiego ryzyka (VHR), średnia zmiana LDL-C najmniejszych kwadratów (LS, ang. *least squares*) od momentu włączenia do badania do 6 tygodnia wynosiła -34,28% dla grupy R40/E10, -26,90% dla grupy R20/E10 i -14,62% dla grupy R40. Przewaga produktu leczniczego złożonego (FDC) (R40/E10 lub R20/E10) nad R40 została wykazana ze średnią różnicą LS i wynosiła odpowiednio -19,66% ( $p < 0,001$ ) oraz -12,28% ( $p = 0,015$ ).

W grupie wysokiego ryzyka (HR), w przypadku stosowania produktu leczniczego złożonego (FDC) zaobserwowano większe obniżenie stężenia LDL-C od momentu włączenia do badania do 6 tygodnia: średnia zmiana LS wynosiła -27,02% dla grupy R10/E10 i -21,82% dla grupy R20. Zaobserwowano klinicznie istotny spadek stężenia LDL-C u jednej z grup równoległych R10/E10, mimo to nie można było wykazać statystycznej przewagi R10/E10 nad R20 (średnia różnica LS wynosiła -5,20%;  $p = 0,306$ ).

Po wykluczeniu danych od jednego odbiegającego uczestnika u jednej z grup równoległych R10/E10, różnica zmiany procentowej LDL-C między grupami leczenia była istotna statystycznie w grupie wysokiego ryzyka (średnia różnica LS: R10/E10 w porównaniu do R20 wynosiła: -8,84%;  $p = 0,026$ ).

Ogólne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania zaobserwowane u pacjentów leczonych wszystkimi trzema dawkami produktu leczniczego SUVEZEN NEO były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa rozuwastatyny i ezetymibu.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego SUVEZEN NEO we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Brak istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy dwoma składnikami znajdującymi się w jednej dawce produktu.

Średnie wartości AUC oraz  $C_{max}$  dla całkowitej rozuwastatyny i dla całkowitego ezetymibu nie różniły się pomiędzy grupami monoterapii i terapii skojarzonej z rozuwastatyną w dawce 10 mg i ezetymibem w dawce 10 mg.

### Wchłanianie

#### Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronianu ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia ( $C_{max}$ ) występują w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu oraz 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach od powiednich do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z jedzeniem lub bez.

### Rozuwastatyna

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenia w osoczu po około 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

### Dystrybucja

#### Ezetymib

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

### Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, będącą głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

### Metabolizm

#### Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu krwi, stanowiącymi odpowiednio 10 do 20% oraz 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli wydalane z osocza ze znacznym krążeniem jelitowo-wątrobowym tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

### Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowane i laktonowe. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, podczas gdy metabolity laktonowe uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

### Eliminacja

#### Ezetymib

Po podaniu doustnym ludziom ezetymibu znakowanego węglem C<sup>14</sup> (dawka ezetymibu 20 mg) całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

### Rozuwastatyna

Okolo 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmiennionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta), a pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmiennionej. Czas połowicznej eliminacji wynosi okolo 19 godzin i nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi okolo 50 l/h (współczynnik zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się za pomocą transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny związek transportowy w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość: Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

*Szczególne populacje:*

#### Niewydolność wątroby

##### Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone okolo 1,7-krotnie u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (po 10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugh), stwierdzono okolo 4-krotne zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu pomiędzy dobą 1-szą i dobą 14-tą w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugh) nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

### Rozuwastatyna

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Childa-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Childa-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w tej skali. Niema danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugh.

#### Niewydolność nerek

##### Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek (n=8, średni klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się okolo 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi (n=9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki oraz otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

### Rozuwastatyna

W badaniach z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub jej N-demetylowanych metabolitów w osoczu krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było w przybliżeniu o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

### Wiek i płeć

#### Ezetymib

Stężenia osoczowe całkowitego ezetymibu są około 2-krotnie wyższe u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) niż u młodszych pacjentów (18 do 45 lat). Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i u osób młodszych leczonych ezetymibem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia osoczowe całkowitego ezetymibu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa pomiędzy mężczyznami a kobietami leczonymi ezetymibem. Dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

#### Rozuwastatyna

U dorosłych pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny.

### Dzieci i młodzież

#### Ezetymib

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku 6 lat i powyżej jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej poniżej 6 lat. Kliniczne doświadczenie obejmuje populację pediatryczną oraz dorosłych pacjentów z HoFH, HeFH lub sitosterolemią.

#### Rozuwastatyna

Dwa badania farmakokinetyczne dla rozuwastatyny podawanej w postaci tabletek u populacji pediatrycznej z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w wieku 10-17 lub 6-17 (n=214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja w populacji pediatrycznej okazuje się porównywalna lub mniejsza niż u dorosłych pacjentów. Ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywana w odniesieniu do dawki i czasu w okresie 2 lat.

### Rasa

#### Rozuwastatyna

Badania farmakokinetyczne wykazały około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) oraz  $C_{\text{max}}$  u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U Azjatów pochodzenia hinduskiego występuje około 1,3-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC i  $C_{\text{max}}$ . Badania farmakokinetyczne w populacji rasy kaukaskiej i czarnej nie wykazały istotnych klinicznie różnic.

## Polimorfizmy genetyczne

### Rozuwastatyna

W dystrybucji 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 zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedyncze polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu do genotypów SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. To swoiste genotypowanie nie jest rutynowe w praktyce klinicznej, ale dla pacjentów, którzy posiadają rodzaje polimorfizmów, zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej rozuwastatyny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania statyn i ezetymibu stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jak związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z działań toksycznych były bardziej widoczne podczas stosowania produktu złożonego niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatie występowały u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie wyższych od dawek leczniczych stosowanych u ludzi (około 20 razy większe AUC dla statyn oraz 500 do 2000 razy większe AUC dla aktywnych metabolitów).

Leczenie skojarzone statynami i ezetymibem nie wykazało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królika zaobserwowano niewielką liczbę deformacji kostnych (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych).

W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego podczas podawania ezetymibu osobno lub w skojarzeniu ze statynami.

### Ezetymib

Badania z udziałem zwierząt dotyczące przewlekłego działania toksycznego ezetymibu nie wykazały istnienia narządów szczególnie zagrożonych działaniem toksycznym. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni (w dawce  $\geq 0,03$  mg/kg mc./dobę), stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym od 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu, w którym przez rok podawano psom dawki do 300 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają znaczenie dla ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych podczas stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Długoterminowe badania rakotwórczości ezetymibu były negatywne.

Ezetymib nie wywierał wpływu na płodność samic lub samców szczurów, ani też nie wykazywał działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, ani też nie wpływał na rozwój przedurodzeniowy lub pourodzeniowy. Ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików podczas podawania wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg mc./dobę.

### Rozuwastatyna

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad

wpływem leku na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzone u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, były obserwowane u myszy, szczurów oraz, w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, lecz nie u małp. Ponadto po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkodzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, ze zmniejszeniem wielkości i masy miotów oraz przeżywalności nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych matce. W badaniach tych ekspozycje ustrojowe były kilkakrotnie większe od dawki leczniczej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### SUVEZEN NEO 10 mg + 10 mg:

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu laurylosiarczan  
Powidon 25  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

##### *Otoczka:*

Hypromeloza 2910/5 (E464)  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553)

#### SUVEZEN NEO 20 mg + 10 mg:

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu laurylosiarczan  
Powidon 25  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

##### *Otoczka:*

Hypromeloza 2910/5 (E464)  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

#### SUVEZEN NEO 40 mg + 10 mg:

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu laurylosiarczan  
Powidon 25  
Krzemionka koloidalna bezwodna

Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

*Otoczka:*

Hypromeloza 2910/5 (E464)  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.  
Wielkości opakowań: 10, 15, 30, 60, 90, 100 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**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25498, 25499, 25500

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2023