

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosuvastatin + Ezetimibe Rafarm, 5 mg + 10 mg, tabletki
Rosuvastatin + Ezetimibe Rafarm, 10 mg + 10 mg, tabletki
Rosuvastatin + Ezetimibe Rafarm, 20 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosuvastatin + Ezetimibe Rafarm, 5 mg + 10 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 243,89 mg

Rosuvastatin + Ezetimibe Rafarm, 10 mg + 10 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 238,69 mg

Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, 20 mg + 10 mg, tabletki:

Każda tabletka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 228,29 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, 5 mg + 10 mg, tabletka: biała lub prawie biała, okrągła, płaska, tabletka niepowlekana, z wytłoczeniem E2 po jednej stronie i 2 po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 10 mm.

Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, 10 mg + 10 mg, tabletka: biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła, tabletka niepowlekana, z wytłoczeniem E1 po jednej stronie i 1 po drugiej stronie. Tabletka ma wymiary 15 mm x 7 mm

Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, 20 mg + 10 mg, tabletka: biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła, tabletka niepowlekana. Średnica tabletki wynosi 11 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia

Produkt Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia

substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Stosowanie produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest wskazany u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii przy pomocy pojedynczych substancji podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm.

Zalecana dawka dobową to 1 tabletka o danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm. Produkty lecznicze Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm w tabletkach o mocy 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm należy przyjmować albo ≥ 2 godziny przed, albo ≥ 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm 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 rozuwastatynę w dawce początkowej 5 mg (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm o odpowiedniej mocy.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna.

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie rozuwastatyny w jakiegokolwiek dawce jest

przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Modyfikacja dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczna. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm u pacjentów z niewydolnością wątroby umiarkowaną (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (>9 punktów w skali Childa-Pugha), patrz punkty 4.4 i 5.2. Stosowanie produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm u pacjentów z aktywną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3) jest przeciwwskazane.

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecaną początkową dawką rozuwastatyny jest 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne 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 takie specyficzne rodzaje polimorfizmów, zaleca się mniejszą dawkę dobową produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do 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 rozpoczynania leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwasatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwasatyny 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). Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności czasowo przerwać leczenie produktem Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwasatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwasatynę, ezetimib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad normę aktywności

- któregokolwiek z aminotransferaz w surowicy;
- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży;
 - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
 - u pacjentów z miopatią;
 - u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę.
- (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 w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach >20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rhabdomiolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rhabdomiolizy. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rhabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rhabdomiolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i każdy z produktów leczniczych, o którym wiadomo, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rhabdomiolizy. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (>5 razy ponad górną granicę normy, GGN), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rhabdomiolizy. Do takich czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne 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 stężenia rozuwastatyny w osoczu (patrz punkt 5.2)
- jednoczesne przyjmowanie fibratów.

W powyższych sytuacjach należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli początkowa aktywność CK jest istotnie zwiększona ($>5 \times$ GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

W trakcie leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu, osłabienia lub kurczy mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub

jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK jest mniejsza niż 5 x GGN). Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy mięśniowe.

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 mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się mimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów na nasilone działanie na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Obserwowano jednak zwiększenie częstości zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozyl, cyklosporynę, kwas nikotynowy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy i antybiotyki makrolidowe.

Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści z dalszych zmian stężenia lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm z fibratami lub niacyną, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

W kontrolowanych badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz (≥ 3 x GGN).

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia rozuwastatyną. Jeśli aktywność aminotransferaz jest większa niż 3 x GGN, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, przed włączeniem leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm należy leczyć chorobę podstawową. Ze względu na nieznany wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm (patrz punkt 5.2).

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny (zwłaszcza dawką 40 mg) opisywano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, w większości przypadków okresowy lub przemijający. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm nie wolno stosować w skojarzeniu z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od jego odstawienia. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym jest konieczne, podawanie statyny należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5). Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Leczenie statyną można wznowić po 7 dniach od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych przypadkach, gdy leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnym jest konieczne (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm i kwasu fusydowego należy rozważać tylko na podstawie indywidualnych wskazań i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Rasa

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

Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w połączeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm u pacjentów z zakażeniem HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku stosowania rozuwastatyny i podczas zwiększania jej dawki u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, chyba że dawka produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm będzie odpowiednio modyfikowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

Pewne dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (ze stężeniem glukozy na czczo 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 badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo (głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe

Jeśli produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest dodany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub do fluindionu, należy odpowiednio kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), patrz punkt 4.5.

Cyklosporyna: patrz punkty 4.3 i 4.5.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Choroba wątroby i alkohol

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Podawanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu przeprowadzonym u ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki (z klirensiem kreatyniny >50 ml/min), otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg spowodowało 3,4-krotne (w zakresie od 2,3 do 7,9 raza) zwiększenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego w porównaniu z kontrolną populacją zdrowych osób otrzymujących sam ezetymib w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu wykazano, że w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymujących sam ezetymib, ekspozycja na całkowity ezetymib u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę i szereg innych leków była 12-krotnie większa. W krzyżowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym w 2 okresach czasu, obejmującym 12 zdrowych osób, codzienne podawanie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. powodowało zwiększenie wartości AUC cyklosporyny średnio o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem samej cyklosporyny w pojedynczej dawce 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania oceniającego wpływ jednoczesnego podawania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Połączenia niezalecane

Inhibitory proteaz

Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteaz może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela w tym punkcie), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo, w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i złożonego produktu leczniczego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie AUC i siedmiokrotne zwiększenie 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 tabela w punkcie 4.5). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są konieczne, 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.

Inhibitory białek transportowych

Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może

spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i tabela w punkcie 4.5).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię.

U pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego i przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększa stężenie ezetymibu całkowitego (odpowiednio około 1,5- oraz 1,7-krotnie). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. Czasami w badaniach na zwierzętach ezetymib zwiększał zawartość cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym, choć nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania przyspieszającego powstawanie złożeń, związanego z leczeniem ezetymibem.

Kwas fusydowy

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy i farmakodynamiczna, i farmakokinetyczna) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (również przypadkach zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Jeśli stosowanie działającego ogólnie kwasu fusydowego jest konieczne, podawanie rozuwastatyny należy na ten czas przerwać. **Patrz również punkt 4.4.**

Inne interakcje

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszonej szybkości wchłaniania nie uznaje się za klinicznie istotną.

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC_{0-1} i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto jest dla nich słabym substratem. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach nieklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450, uczestniczących w metabolizmie leków. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami metabolizowanymi przez izoenzymy 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 jej dawki 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 pożądane jest odpowiednie monitorowanie jego wartości.

W badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wpływało znacząco na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy. Istnieją jednak doniesienia z okresu po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu o zwiększeniu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów otrzymujących ezetymib razem z warfaryną lub fluindionem. Jeśli produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

Doustna antykoncepcja/ hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków do HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

W badaniach interakcji klinicznych ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel).

Kolestyramina

Jednoczesne stosowanie kolestyraminy zmniejsza o około 55% średnią wartość pola pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu). Interakcja ta może osłabiać skuteczność łącznego działania ezetymibu i kolestyraminy zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji LDL (patrz punkt 4.2).

Ezetymib

U osób z hipercholesterolemią jednoczesne zastosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu spowodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC dla rozuwastatyny (tabela 1). Nie można wykluczyć możliwości interakcji farmakodynamicznej w postaci działań niepożądanych między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 4.4). Ryzyko takich zdarzeń może być więc zwiększone u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i rozuwastatynę. Zaleca się odpowiednie kontrolowanie stanu tych pacjentów.

Inne produkty lecznicze

Na podstawie danych z badań nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji rozuwastatyny z digoksyną.

W klinicznych badaniach interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę podawanego jednocześnie dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu. Cymetydyna nie wpływała na biodostępność jednocześnie podawanego ezetymibu.

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz tabela niżej)

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które

zwiększając ekspozycję na rozuwastatynę, dawki należy zmodyfikować. Jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około dwukrotne lub większe, leczenie rozuwastatyną należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez wchodzących z nią w interakcję produktów leczniczych. Przykładem jest podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; zgodnie ze zmniejszającą się wartością) na podstawie opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku interferującego	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Cyklosporyna od 75 mg BID do 200 mg BID, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotna ↑
Atazanawir 300 mg + rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg w dawce pojedynczej	3,1-krotna ↑
Symeprewir 150 mg OD, 7 dni	10 mg w dawce pojedynczej	2,8-krotna ↑
Lopinawir 400 mg + rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotna ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg w dawce pojedynczej	2-krotna ↑
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	80 mg w dawce pojedynczej	1,9-krotna ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg w dawce pojedynczej	1,6-krotna ↑
Darunawir 600 mg + rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotna ↑
Typranawir 500 mg + rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg w dawce pojedynczej	1,4-krotna ↑
Dronedaron 400 mg BID	Brak danych	1,4-krotna ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg w dawce pojedynczej	1,4-krotna ↑**
Fosamprenawir 700 mg + rytonawir 100 mg BID, 8 dni	10 mg OD, 14 dni	↔
Fosamprenawir 700 mg + rytonawir 100 mg BID, 8 dni	10 mg w dawce pojedynczej	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dni	10 mg w dawce pojedynczej	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔

Ryfampin 450 mg OD, 7 dni	20 mg w dawce pojedynczej	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni	80 mg w dawce pojedynczej	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dni	80 mg w dawce pojedynczej	↔
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg w dawce pojedynczej	20% ↓
Baikalina 50 mg TID, 14 dni	20 mg w dawce pojedynczej	47% ↓
Ezetymib 10 mg OD, 14 dni	10 mg OD, 14 dni	1,2-krotna ↑**
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne (↑)
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne (↑)
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / rytonawir 100 mg raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne (↑)
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne (↑)
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotne (↑)

* X-krotna zmiana przedstawia prosty stosunek wartości po podaniu rozuwastatyny z innym lekiem do podania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny.

↑ oznacza zwiększenie, ↓ oznacza zmniejszenie, a ↔ oznacza brak różnicy.

** Przeprowadzono kilka badań interakcji z zastosowaniem różnych dawek rozuwastatyny. W tabeli zamieszczono najbardziej istotną zmianę.

OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki, jeśli jest konieczna, należy stosować oddzielne produkty lecznicze zawierające poszczególne substancje czynne i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Rozuvastatyna

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm, leczenie należy natychmiast przerwać.

Ezetymib

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały, aby ezetymib stosowany w monoterapii miał bezpośredni bądź pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna przenika do mleka karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

Ezetymib

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka samic w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samic lub samców szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny i(lub) ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół lekkie i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

W trwających do 112 tygodni badaniach klinicznych ezetymib w dawce dobowej 10 mg stosowano w monoterapii u 2396 pacjentów, w skojarzeniu ze statyną u 11 308 pacjentów, a w skojarzeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość działań niepożądanych ezetymibu i placebo była podobna. Również liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupie otrzymującej ezetymib i placebo.

Zgodnie z dostępnymi danymi, 1200 uczestników badań klinicznych otrzymywało rozuwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem. Jak wskazują opublikowane dane, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z takim leczeniem skojarzonym u pacjentów z hipercholesterolemią są: zwiększona aktywność aminotransferaz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bóle mięśniowe. Są to znane działania niepożądane substancji czynnych. Nie można jednak wykluczyć farmakodynamicznej interakcji (w postaci działań niepożądanych) między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 5.2).

Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych

Częstość działań niepożądanych określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość ²		
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy ²		
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ^{1,2}				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszony apetyt 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
Zaburzenia naczyniowe		Uderzenia gorąca ³ , nadciśnienie tętnicze ³			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel ³			Duszność ^{2,5}
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} , biegunka ³ , wzdęcia ³	Niestrawność ³ , choroba refluksowa ³ , nudności ³ , suchość w jamie ustnej ⁴ , zapalenie błony śluzowej żołądka ⁴	Zapalenie trzustki ²		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz ²	Żółtaczka 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	Bóle mięśni ^{2,4}	Ból stawów ³ , skurcze mięśni ³ , ból szyi ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyny ⁴	Miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rabdomioliza ² , zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia		Martwicza miopatia o podłożu immunologicznym ² , zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem ²
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Krwiomocz ²	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia ²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia ² , zmęczenie ³	Ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ , astenia ⁴ , obrzęki obwodowe ⁴			
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność ALAT i (lub) AspAT ⁴	Zwiększona aktywność CK ³ , zwiększona aktywność gammaglutamylotransferazy ³ , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³			

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

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

³ Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (n=2396) i występujące z większą częstością niż po podaniu placebo (N=1159).

⁴ Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane, które obserwowano u pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną (n=11 308) i występujące z większą częstością niż po podaniu placebo (N=9361).

⁵ Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu. Ponieważ źródłem informacji o tych działaniach były spontaniczne doniesienia, ich prawdziwa częstość nie jest znana i nie może być określona.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po zastosowaniu niektórych statyn:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- w wyjątkowych przypadkach choroba śródmiąższowa płuc, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „++” albo więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką jego częstość.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rhabdmiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $>5 \times \text{GGN}$, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Częstość zgłaszania rhabdmiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i (lub) AspAT $\geq 3 \times \text{GGN}$) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych aktywność CK $>10 \times \text{GGN}$ zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rhabdmiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna), patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Rozuwastatyna

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności CK $>10 \times$ GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

Ezetymib

Dzieci i młodzież (w wieku od 6 do 17 lat)

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodziną hipercholesterolemią ($n=138$), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK ($\geq 10 \times$ 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 w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CK ($\geq 10 \times$ GGN). Nie opisywano przypadków miopatii. Badania te nie były 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 opublikowanych danych literaturowych dotyczących przedawkowania rozuwastatyny.

Nie ma szczególnego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny.

W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym osobom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni był zasadniczo dobrze tolerowany. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po zastosowaniu ezetymibu w pojedynczych dawkach doustnych wynoszących 5000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg mc. u psów.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu: większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych, a działania niepożądane, które zgłoszono, nie były ciężkie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej (CK). Skuteczne działanie hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów; inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi
Kod ATC: C10BA06

Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm jest produktem leczniczym zmniejszającym stężenie lipidów, który hamuje wybiórczo wchłanianie jelitowe cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych oraz hamuje endogenną syntezę cholesterolu.

Mechanizm działania

Rozuwastatyna

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 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.

Ezetymib

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

Działania farmakodynamiczne

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu całkowitego (Total-C) i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Zmniejsza również stężenie ApoB, cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie ApoA-I (patrz tabela 1). Rozuwastatyna zmniejsza również wartość wskaźników LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 1 Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana procentowa względem wartości wyjściowych)

Dawka	N	LDL-C	Cholesterol całkowity	HDL-C	TG	nieHDL-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 lecznicze uzyskuje się w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% pełnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Ezetymib

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego z jelita do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a oba mechanizmy zapewniają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym u 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelicie o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań nieklinicznych w celu ustalenia, czy działanie ezetymibu hamujące wchłanianie cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C bez wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin A i D rozpuszczalnych w tłuszczach.

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny i ezetymibu

W badaniach epidemiologicznych ustalono, że zachorowalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia zmieniają się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL.

Jednoczesne podawanie statyny z ezetymibem powoduje skuteczne zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ezetymibu (10 mg) dodawanego do stałej terapii rozuwastatyną w porównaniu z rozuwastatyną w dawce zwiększanej z 5 mg do 10 mg lub z 10 mg do 20 mg (n=440). Zbiórce dane wykazały, że ezetymib dodany do stałej dawki rozuwastatyny 5 mg lub 10 mg zmniejszał 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 silniej zmniejszała stężenie cholesterolu LDL niż sama rozuwastatyna w dawce 10 mg (różnica 12,3%, p <0,001), a terapia ezetymibem i rozuwastatyną w dawce 10 mg silniej zmniejszała stężenie cholesterolu LDL niż rozuwastatyna w dawce 20 mg (różnica 17,5%, p <0,001).

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii lub w terapii skojarzonej z 10 mg ezetymibu u pacjentów z dużym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (n=469). Docelowe stężenie cholesterolu LDL wg ATP III (<100 mg/dl) uzyskało znacząco więcej pacjentów otrzymujących rozuwastatynę z ezetymibem niż pacjentów otrzymujących samą rozuwastatynę (94,0% vs. 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). Zmniejszenie stężenia 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 powodowała zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 63,5%, a terapia skojarzona z dużą dawką symwastatyny o 57,4% (p<0,001).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego rozuwastatynę i referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ezetymib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Terapia rozuwastatyną i ezetymibem

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

Rozuwastatyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenia w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rozuwastatyna podlega ograniczonemu metabolizmowi (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla metabolizmu z udziałem enzymów cytochromu P450. Głównym izoenzymem uczestniczącym w metabolizmie rozuwastatyny był CYP2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy wykazuje aktywność o około 50% słabszą niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

Wydalenie

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana w moczu (około 5% w postaci niezmienionej). Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 19 godzin i nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 litrów na 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. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Rasa

Badania farmakokinetyki wykazują, że mediana wartości AUC i $C_{\max}$ u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) jest około 2-krotnie większa niż u osób rasy kaukaskiej. Azjaci z subkontynentu Indyjskiego wykazują około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i $C_{\max}$. Badania farmakokinetyczne u populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały różnic istotnych klinicznie.

Niewydolność nerek

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny ani N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowego metabolitu w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji układowej w porównaniu z pacjentami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha. Brak danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów 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 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. Tak szczegółowego genotypowania nie wykonuje się rutynowo w praktyce klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznaniem polimorfizmu tego rodzaju zaleca się stosowanie produktu Rosuvastatin + Ezetimibe /Rafarm w mniejszej dawce dobowej.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (w tabletkach) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazały, że ekspozycja w tej grupie pacjentów jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja obserwowana u dorosłych pacjentów. W okresie 2 lat ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu

Ezetymib

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronidu fenolowego (glukuronid ezetymibu). Glukuronid ezetymibu osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu ($C_{\max}$) w ciągu 1 do 2 godzin, zaś ezetymib w ciągu od 4 do 12 godzin. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, gdyż lek jest praktycznie nierozpuszczalny w wodnych roztworach do wstrzykiwań. Przyjmowanie ezetymibu podczas posiłku (wysokotłuszczowego lub beztłuszczowego) nie wpływało na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym. Ezetymib można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się z ludzkimi białkami osocza odpowiednio w 99,7% i 88-92%.

Metabolizm

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

Wydalanie

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego ^{14}C (w dawce 20 mg) całkowity ezetymib stanowił u ludzi około 93% całkowitej radioaktywności w osoczu. W ciągu dziesięciodniowej zbiórki około 78% podanej ilości izotopu zostało wydalone z kałem, zaś 11% w moczu. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu radioaktywności w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu było około 2-krotnie większe u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osób młodych (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku i u osób młodych są porównywalne. Dlatego modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna. Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) u kobiet niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem są porównywalne. Dlatego zmiana dawki w zależności od płci pacjenta nie jest konieczna.

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką chorobą nerek ($n=8$; średni klirens kreatyniny $\text{Cl}_{\text{kr}} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrowymi osobami ($n=9$). Takiego działania nie uznaje się za znaczące klinicznie. Zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna.

U dodatkowego uczestnika tego badania (pacjent po przeszczepieniu nerki, otrzymujący wiele leków, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugha) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,7-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w porównaniu z osobami zdrowymi. W trwającym 14 dni badaniu wielokrotne podawanie dawki dobowej 10 mg pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) powodowało, że średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobami około czterokrotnie między 1. a 14. dniem badania. U pacjentów z lekką niewydolnością wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha) ze względu na brak danych dotyczących wpływu zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów tej grupy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku ≥ 6 lat i u dorosłych jest podobna. Nie są dostępne dane dotyczące jej farmakokinetyki u dzieci w wieku <6 lat.

Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną

(HoFH) i heterozygotyczną (HeFH) lub z sitosterolemią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były typowe dla statyn. Niektóre z nich były bardziej nasilone niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Takie działanie przypisuje się farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom między lekami podczas leczenia skojarzonego. Nie obserwowano ich podczas badań klinicznych. Miopatię stwierdzano u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz od 500 do 2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów ezetymibu).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono genotoksycznego działania ezetymibu stosowanego w monoterapii lub razem ze statynami. Wyniki długotrwałych badań rakotwórczego działania ezetymibu były ujemne.

Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn nie powodowało działania teratogennego u szczurów.

U ciężarnych samic królików odnotowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca płodu (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych).

Rozuwastatyna

Dane niekliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono szczegółowych badań wpływu na aktywność kanału potasowego hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej podczas leczenia, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie na skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów (ale nie u małp). Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małp i psów. W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowonarodzonych szczurów. Działanie to obserwowano po podaniu dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności ezetymibu po podaniu wielokrotnym nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg/mc./dobę) stężenie cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym zwiększyło się 2,5- do 3,5-krotnie. Jednak w trwającym rok badaniu na psach otrzymujących ezetymib w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono zwiększenia częstości kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych związanego z leczniczym zastosowaniem ezetymibu. Ezetymib nie wpływał na płodność samic i samców szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów lub królików, nie wpływał na rozwój zarodków i noworodków. Po podaniu wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg mc./dobę ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików. Stosowanie ezetymibu z lowastatyną miało letalne działanie na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

- Laktoza jednowodna
- Celuloza mikrokrystaliczna

- Kroskarmeloza sodowa
- Krospowidon typ A
- Powidon K-30
- Sodu laurylosiarczan
- Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 30, 90 tabletek. 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

RAFARM S.A.,
12 Korinthou str.,
15451 N. Psihiko, Ateny
Grecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO