

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosulip Plus, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Rosulip Plus, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Rosulip Plus, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosulip Plus, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny cynkowej) i 10 mg ezetymibu.

Rosulip Plus, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny cynkowej) i 10 mg ezetymibu.

Rosulip Plus, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny cynkowej) i 10 mg ezetymibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde

Rosulip Plus, 5 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze żółtym i korpusem w kolorze białym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Rosulip Plus, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze żółtym i korpusem w kolorze żółtym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Rosulip Plus, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa typu Coni Snap, bez oznaczeń, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze karmelowym i korpusem w kolorze żółtym, wypełniona 2 tabletkami. Długość kapsułki wynosi około 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rosulip Plus jest wskazany jako środek uzupełniający dietę w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii w miejsce dotychczasowego leczenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę przy pomocy substancji zawartych w produkcie, podawanych jednocześnie w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rosulip Plus 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 Rosulip Plus.

Zalecana dawka dobową to 1 kapsułka o danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Rosulip Plus nie jest odpowiedni do rozpoczęcia 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 Rosulip Plus. Produkty lecznicze Rosulip Plus, 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg, kapsułki twarde, nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Produkt leczniczy Rosulip Plus 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 Rosulip Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów > 70 lat zaleca się dawkę początkową 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczęcia 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 Rosulip Plus o odpowiedniej mocy.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny. Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczęcia leczenia.

Do rozpoczęcia leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane pojedyncze substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

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

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

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

Rasa

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

Polimorfizmy genetyczne

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

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 i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Rosulip Plus jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i(lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, a jeśli to konieczne, należy tymczasowo przerwać terapię produktem leczniczym Rosulip Plus. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Rosulip Plus, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Produkt leczniczy Rosulip Plus należy przyjmować raz dziennie, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Kapsułkę należy połykać w całości i popijać wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Rosulip Plus jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwastatynę, ezetymib) 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 którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy.
 - w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży.
 - u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
 - u pacjentów z miopatią.
 - u pacjentów przyjmujących 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 rabdomiolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Rabdomiolizę opisywano jednak bardzo rzadko przy stosowaniu ezetymibu w monoterapii i bardzo rzadko przy stosowaniu ezetymibu dodatkowo do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem kinazy kreatynowej, należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i każdy z leków, o którym wiadomo, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. Wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie należy powiedzieć, aby natychmiast zgłaszali wszelkie niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie mięśni (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wątrobę

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

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

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

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

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, opisywano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, przy czym w większości przypadków był on przejściowy lub sporadyczny. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Oznaczanie kinazy kreatynowej

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

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

Kwas fusydowy

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

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

W wyjątkowych okolicznościach (gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń) konieczność podania produktu leczniczego Rosulip Plus w

skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Przed leczeniem

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

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

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

W czasie leczenia

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

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po zakończeniu leczenia statynami, w tym rozuwastatyną.

IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się pomimo 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 występowania 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 zwiększa ryzyko miopatii, gdy jest podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie zaleca się łączenia produktu leczniczego Rosulip Plus i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści z dodatkowych zmian w stężeniach lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Rosulip Plus z fibratami lub niacyną, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Rosulip Plus nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rabdomiolizy (np. sepsa, hipotonia, poważna operacja chirurgiczna, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe; lub niekontrolowane napady padaczkowe).

Rasa

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

Inhibitory proteazy

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

Niektóre dane 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/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi 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.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Rosulip Plus w połączeniu z fenofibratem, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego a wymienioną terapię należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe

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

Cyklosporyna: Patrz punkt 4.3 i 4.5.

Dzieci i młodzież

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

Choroba wątroby i alkohol

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną wartości AUC rozuwastatyny były średnio 7 razy większe niż wartości obserwowane u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie tych leków nie miało wpływu na stężenia cyklosporyny w osoczu.

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

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

Połączenia niezalecane

Inhibitory proteazy

Mimo iż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może silnie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkt 4.5, tabela). Na przykład, w pewnym badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podanie u zdrowych ochotników 10 mg rozuwastatyny i produktu leczniczego złożonego zawierającego 2 inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) wiązało się z około 3-krotnym zwiększeniem AUC i 7-krotnym zwiększeniem C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważyć po starannie przemyślanej modyfikacji dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem oczekiwanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5, tabela).

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać 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, między innymi dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rosulip Plus z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportowych może prowadzić do zwiększonych stężeń rozuwastatyny w osoczu i do zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5, tabela).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu prowadziło do 2-krotnego zwiększenia C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, choć może wystąpić interakcja farmakodynamiczna.

Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> lub = 1 g/dobę) zwiększają ryzyko miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że mogą powodować miopatię gdy są podawane oddzielnie. U tych pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny.

Lekarze powinni pamiętać, że u pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib istnieje ryzyko kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego a wymienioną terapię należy przerwać (patrz punkt 4.8). Jednoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu nieznacznie zwiększało całkowite stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, prowadząc 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 rozwoju kamicy związanego z terapeutycznym stosowaniem ezetymibu.

Kwas fusydowy

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

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

Inne interakcje

Leki zobojętniające

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

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

Erytromycyna

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

Enzymy cytochromu P450

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. W związku z tym nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Antagoniści witaminy K

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

W badaniu obejmującym 12 dorosłych zdrowych mężczyzn jednoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz dziennie) nie miało wpływu na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy. Po wprowadzeniu leku do obrotu pojawiły się jednak doniesienia o zwiększeniu INR u pacjentów, u których dodawano ezetymib do warfaryny lub fluindionu. Jeśli produkt leczniczy Rosulip Plus jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Kolestyramina

Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejszało średnie pole pod krzywą stężenie – czas (area under the curve; AUC) dla całkowitego ezetymibu (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Interakcja ta może zmniejszyć dodatkową redukcję stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (low-density lipoprotein; LDL) uzyskiwaną dzięki dodaniu ezetymibu do kolestyraminy (patrz punkt 4.2).

Statyny

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

Inne produkty lecznicze

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

W klinicznych badaniach interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę podawanego jednocześnie dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu.

Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na biodostępność ezetymibu.

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

Tabl.1 Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu) na podstawie opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg 2 razy dziennie do 200 mg 2 razy	10 mg raz dziennie, 10 dni	7,1 razy ↑

dziennie, 6 miesięcy		
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8-krotny ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz dziennie, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1 razy ↑
Symeprevir 150 mg, raz na dobę, 7 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,8-krotny ↑
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 (↑)
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg 2 razy dziennie, 17 dni	20 mg raz dziennie, 7 dni	2,1 razy ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, pojedyncza dawka	2 razy ↑
Gemfibrozyl 600 mg 2 razy dziennie, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9 razy ↑
Eltrombopag 75 mg raz dziennie, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6 razy ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg 2 razy dziennie, 7 dni	10 mg raz dziennie, 7 dni	1,5 razy ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg 2 razy dziennie, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 razy ↑
Dronedaron 400 mg 2 razy dziennie	niedostępny	1,4 razy ↑
Itrakonazol 200 mg raz dziennie, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 razy ↑**
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg 2 razy dziennie, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silymarin 140 mg 3 razy dziennie, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Fenofibrat 67 mg 3 razy dziennie, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz dziennie, 7 dni	20 mg, pojedyncza dawka	↔

Ketokonazol 200 mg 2 razy dziennie, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Flukonazol 200 mg raz dziennie, 11 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Erytromycyna 500 mg 4 razy dziennie, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg 3 razy dziennie, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓

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

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

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

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

Rozuwastatyna:

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

Ezetymib:

Nie ma żadnych danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu w czasie ciąży.

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

Karmienie piersią

Rozuwastatyna:

Rozuwastatyna jest wydzielana do mleka szczurów. Nie ma danych dotyczących wydzielania rozuwastatyny do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

Ezetymib:

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uszeregowano w następujący sposób: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych).

Grupa układowo-narządowa wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			trombocytopenia ²		trombocytopenia ⁵
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczyń i naczyń ruchomych ²		nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczyń i naczyń ruchomych) ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	cukrzyca ^{1,2}				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu ³			

Zaburzenia psychiczne					depresja ^{2,5}
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy ^{2,4} , zawroty głowy ²	parestezje ⁴		polineuropatia ² , utrata pamięci ²	neuropatia obwodowa ² zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) ² zawroty głowy ⁵ ; parestezje ⁵
Zaburzenia naczyń		uderzenia gorąca ³ ; nadciśnienie ³			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel ³			kaszel ² , duszność ^{2,5}
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} biegunka ³ ; wzdęcia ³	dyspepsja ³ ; refluks żołądkowo-przełykowy ³ ; nudności ³ suchość w ustach ⁴ ; zapalenie żołądka ⁴	zapalenie trzustki ²		biegunka ² zapalenie trzustki ⁵ ; zaparcia ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych ²	żółtaczką ² , zapalenie wątroby ²	zapalenie wątroby ⁵ , kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd skóry ^{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}	bóle stawów ³ ; kurcze mięśni ³ ; ból szyi ³ ból pleców ⁴ ; osłabienie mięśni ⁴ ; ból kończyny ⁴	miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rabdomioliza ²	bóle stawów ²	immunozależna miopatia martwicza ² , zaburzenia ścięgien, czasami powikłane pęknięciem ² , ból stawów ⁵ , ból mięśni ⁵ ; miopatia/rabdomioliza ⁵ (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i układu				krwiomocz ²	

moczowego					
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia ²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie ² zmęczenie ³	ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ osłabienie ⁴ ; obrzęki obwodowe ⁴			obrzęki ² osłabienie ⁵
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT ⁴	zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT ³ ; zwiększenie aktywności CPK we krwi ³ ; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ³ ; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ³			

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

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

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

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

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

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

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zmianę wyniku badania białka w moczu z nieobecności białka lub obecności ilości śladowych na ++ lub więcej obserwowano u $<1\%$ pacjentów w pewnym momencie leczenia dawką 10 mg lub 20 mg i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Niewielkie zwiększenie występowania zmiany wyników z nieobecności białka lub obecności ilości śladowych na + obserwowano przy dawce 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub znika spontanicznie przy dalszym leczeniu.

Przegląd dotychczasowych danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, przy czym dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania krwimoczu jest niewielka.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz; większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca.

Przy stosowaniu niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane:

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

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

Wyniki badań laboratoryjnych

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Ezetymib:

Dzieci i młodzież (6-17 lat)

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią (n=138), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano wzrostu CPK ($\geq 10 \times$ 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 ($\geq 3 \times$ górna granica normy) obserwowano u 3% (4 pacjentów) w grupie ezetymibu/symwastatyny w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CPK ($\geq 10 \times$ górna granica normy). Nie opisywano przypadków miopatii. Badanie to nie było skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma w piśmiennictwie opublikowanych danych na temat przedawkowania rozuwastatyny.

Nie ma specyficznego leczenia w razie przedawkowania rozuwastatyny.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenia lipidów; inhibitory reduktazy HMG CoA w połączeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenia lipidów, kod ATC: C10BA06

Rozuwastatyna

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

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

Ezetymib

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

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

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

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia zmieniają się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL. Korzystny wpływ ezetymibu na chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową nie został jeszcze wykazany.

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny i ezetymibu

Skuteczność kliniczna

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem

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

Rozuwastatyna

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Około 5% wydalana się z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się przy większych dawkach. Średnia geometryczna klirensu osoczowego wynosi około 50 litrów/godzinę (współczynnik zmienności 21,7%).

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

Liniowość

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

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

Rasa

Badania farmakokinetyczne wskazują na około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u osób z Azji (Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) w porównaniu z osobami rasy białej; Azjaci z subkontynentu Indyjskiego wykazują około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} .

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce między osobami rasy białej a osobami rasy czarnej.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

W badaniu obejmującym osoby z różnego stopnia upośledzeniem czynności wątroby nie uzyskano dowodów na zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u chorych z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. 2 osoby z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha wykazywały jednak co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji układowej w porównaniu z osobami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha. Nie ma doświadczenia u osób z więcej niż 9 punktami w skali Childa-Pugha.

Polimorfizmy genetyczne

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

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (podawanej w postaci tabletek) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat i od 6 do 17 lat (całkowita liczba pacjentów 214) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazano, że narażenie u dzieci i młodzieży jest podobne lub mniejsze niż u dorosłych pacjentów. Narażenie na rozuwastatynę było przewidywalne w zależności od dawki i czasu w okresie ponad 2-letnim.

Ezetymib

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego izotopem węgla C^{14} (w dawce 20 mg) u ludzi całkowity ezetymib odpowiadał za około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej w osoczu. Około 78% całkowitej ilości izotopu promieniotwórczego zostało wydalone z kałem, zaś 11% z moczem, w ciągu 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania leku nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

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

cholesterolu LDL i profil bezpieczeństwa leku są porównywalne u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawki leku w zależności od płci pacjenta.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rozuwastatyna: dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzane u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, obserwowane u myszy, szczurów oraz w

mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, ale nie u małp. Ponadto, po podaniu większych dawek obserwowano działanie toksyczne na jądra u małp i psów. Toksyczność reprodukcyjną obserwowano u szczurów, stwierdzając zmniejszenie wielkości, masy ciała i przeżycia noworodków szczurzych po podaniu toksycznych dawek u matki, przy ekspozycji układowej kilkakrotnie większej od ekspozycji na poziomie terapeutycznym.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana (celuloza mikrokrystaliczna (E460) i krzemionka koloidalna bezwodna) (E 551)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E572)

Powidon (E1201)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Mannitol (E421)

Sodu laurylosiarczan (E514)

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona (E463)

Rosulip Plus, 5 mg +10 mg, kapsułki, twarde:

Wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Korpus:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Ostonka kapsułki

Rosulip Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki, twarde:

Wieczko i korpus:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Rosulip Plus, 20 mg +10 mg, kapsułki, twarde:

Wieczko:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Korpus:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 mg + 10 mg: Opakowania po 28, 30, 60, 90 twardych kapsułek w formowanych na zimno blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10mg + 10 mg oraz 20 mg + 10 mg: Opakowania po 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 twardych kapsułek w formowanych na zimno blistrach z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38

1106 Budapeszt

Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22082, 22083

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.09.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1.11.2018