

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozesta, 5 mg+10 mg, tabletki powlekane
Rozesta, 10 mg+10 mg, tabletki powlekane
Rozesta, 20 mg+10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rozesta, 5 mg+10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 5,20 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 5 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.
Rozesta, 10 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 10,40 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 10 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.
Rozesta, 20 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 20,80 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 20 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Rozesta, 5 mg+10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 200,50 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 190,47 mg laktozy bezwodnej).
Rozesta, 10 mg+10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 200,50 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 190,47 mg laktozy bezwodnej).
Rozesta, 20 mg+10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 200,50 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 190,47 mg laktozy bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Rozesta, 5 mg+10 mg: Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL5” po jednej stronie.
Rozesta, 10 mg+10 mg: beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm z wytłoczonym napisem „EL4” po jednej stronie.
Rozesta, 20 mg+10 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm z wytłoczonym napisem „EL3” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia/homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HoFH)

Produkt leczniczy Rozesta jest wskazany jako leczenie zastępcze, wspomagające dietę u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib i rozuwastatynę, które podawano jednocześnie w tych samych dawkach, jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Produkt leczniczy Rozesta jest wskazany w leczeniu substytucyjnym u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwinną 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

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów i kontynuować tę dietę podczas leczenia produktem leczniczym Rozesta.

Produkt Rozesta nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych samych substancji czynnych w postaci oddzielnych produktów i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o określonej mocy.

Pacjent powinien stosować moc odpowiadającą jego wcześniejszemu leczeniu.

Zalecana dawka to 1 tabletkę produktu Rozesta raz na dobę.

Jednoczesne stosowanie z produktami wiążącymi kwasy żółciowe

Dawkowanie produktu leczniczego Rozesta powinno nastąpić co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu środka wiążącego kwasy żółciowe (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania skojarzenia ezetymibu + rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozesta (patrz punkty 4.4 i 5.2). Stosowanie produktu leczniczego Rozesta jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie produktu leczniczego Rozesta jest przeciwwskazane niezależnie od dawki (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecaną początkową dawką jest 5 mg rozuwastatyny. Zastosowanie złożonego produktu leczniczego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Polimorfizmy genetyczne

Znane są określone typy polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono występowanie specyficznego rodzaju polimorfizmu, zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu leczniczego Rozesta.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii zalecana dawka początkowa rozuwastatyny wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Zastosowanie złożonego produktu leczniczego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w oddzielnych produktach leczniczych.

Leczenie skojarzone

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

Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności tymczasowo przerwać leczenie produktem Rozesta. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i produktu Rozesta, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia oraz dostosowanie dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rozesta należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze, z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża, karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy i zwiększenie aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy przekraczające 3-krotnie górną granicę normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

- U pacjentów z miopatią (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie skojarzenie sofosbuwiru, welpataswiru z woksylaprewirem (patrz punkt 4.5).
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, odnotowano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rhabdomyolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki rhabdomyolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rhabdomyolizy.

Jeśli na podstawie objawów ze strony mięśni podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem stężenia fosfokinazy kreatynowej (ang. *Creatine Kinase*, CPK), należy natychmiast zaprzestać stosowania produktu Rozesta i innych produktów leczniczych, które pacjent jednocześnie stosuje. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Rozesta należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii i konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Miastenia

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Rozesta. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiejkolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona przed rozpoczęciem leczenia (>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 rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek powyżej 70 lat,
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie fibratów.

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia jest znacznie podwyższona ($>5x$ GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu mięśni, osłabienia lub kurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im 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 mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w codziennym życiu (nawet jeśli aktywność CK jest $\leq 5 \times$ GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy krwi, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże, u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii.

Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania rozuwastatyny i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem.

Produkt leczniczy Rozesta nie powinien być stosowany u jakiegokolwiek pacjenta z ostrym, ciężkim stanem wskazującym na miopatię lub predysponującym do rozwoju niewydolności nerek wtórnej do rhabdomyolizy (np. sepsa, niedociśnienie tętnicze, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

Wpływ na wątrobę

W kontrolowanych badaniach, w których pacjentom podawano jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ GGN).

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi jest większa niż $3 \times$ GGN, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią wywołaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną należy leczyć chorobę podstawową. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozesta u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z nieznanym wpływem zwiększonej ekspozycji na ezetymib (patrz punkt 5.2).

Choroba wątroby i alkohol

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozuwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Wpływ na nerki

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

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów, z wysokim 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. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6 - 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi krajowymi.

W badaniu JUPITER zgłaszana całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie przyjmującej placebo, u większości pacjentów stężenie glukozy na czczo wynosiło 5,6 - 6,9 mmol/l.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statyną.

Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia lipidów podczas stosowania produktu Rozesta u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu, podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, o ile nie zostanie odpowiednio dostosowana dawka rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Fibraty

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

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Rozesta 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 Rozesta jest stosowany z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy kontrolować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna

Patrz punkty 4.3 i 4.5.

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Rozesta nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym także niektóre przypadki śmiertelne) u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem fusydowym i statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

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

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Rozesta i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

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

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

Rasa

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego stosowania ezetymibu i rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego takie skojarzenie nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

Produkt Rozesta zawiera laktozę jednowodną i sól

Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane:

Cyklosporyna

Podawanie produktu leczniczego Rozesta jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane ze względu na zawartość rozuwastatyny (patrz punkt 4.3). Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny, wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensem kreatyniny >50 ml/min, otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu spowodowało 3,4-krotne (zakres od 2,3 do 7,9-krotność) zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu w porównaniu z kontrolną populacją zdrowych osób otrzymujących ezetymib w monoterapii, w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu wykazano, że w porównaniu z

pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi wyłącznie ezetymib, ekspozycja na całkowity ezetymib u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę i wiele innych leków była 12-krotnie większa. W 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. badania powodowało średnie zwiększenie wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem wyłącznie cyklosporyny w pojedynczej dawce 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania oceniającego wpływ jednoczesnego podawania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Niezalecane połączenia

Fibraty i inne produkty obniżające poziom lipidów

U pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib, lekarze powinni być świadomi możliwego ryzyka kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli podejrzewa się kamicę żółciową u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat, wskazane jest badanie pęcherzyka żółciowego i przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8). Jednoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu nieznacznie zwiększało całkowite stężenie ezetymibu (odpowiednio około 1,5 i 1,7 razy).

Nie badano jednoczesnego podawania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu z żółcią, prowadząc do kamicy żółciowej. W badaniach na zwierzętach ezetymib czasami zwiększał zawartość cholesterolu w żółci, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania przyspieszającego tworzenie złożeń związanego z leczeniem ezetymibem.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne.

Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (> lub równych 1 g/dobę) zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że produkty te podawane pojedynczo mogą powodować miopatię.

Inhibitory proteazy

Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie 10 mg rozuwastatyny oraz połączenia dwóch inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) zdrowym ochotnikom, spowodowało odpowiednio około 3- i 7-krotne zwiększenie AUC i C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważyć po starannie przemyślanym dostosowaniu dawki rozuwastatyny na podstawie spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Inhibitory białek transportujących

Rozuwastatyna jest substratem niektórych białek transportujących, w tym transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 i transportera wypompowującego BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących, może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Kwas fusydowy

Jednoczesne podawanie kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rhabdomyolizą. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy jest to interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy obydwie) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rhabdomyolizy (w tym niektóre przypadki zgonów) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Jeśli leczenie kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas podawania kwasu fusydowego. Patrz również punkt 4.4.

Inne interakcje

Enzymy cytochromu P450

Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rozuwastatyna nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto jest dla nich słabym substratem. Dlatego nie należy spodziewać się interakcji wynikających z metabolizmu zachodzącego za pośrednictwem układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach przedklinicznych 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.

Leki zobojętniające sok żołądkowy

Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uznawane za klinicznie istotne.

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

Kolestyramina

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

Antykoagulanty, antagoniści witaminy K

Jednoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednak istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu zwiększenia wartości wskaźnika INR u pacjentów, którzy otrzymywali ezetymib dołączony do warfaryny lub fluindionu. Jeśli produkt leczniczy Rozesta jest jednocześnie stosowany z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryny) może spowodować zwiększenie wartości INR. Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich sytuacjach pożądane jest odpowiednie kontrolowanie jego wartości.

Erytromycyna

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

Doustna antykoncepcja/Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ)

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak

szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

W badaniach klinicznych interakcji, ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu i lewonorgestrelu).

Statyny

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Inne produkty lecznicze

Na podstawie danych pochodzących ze specyficznych badań interakcji z rozuwastatyną, nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji z digoksyną. W badaniach klinicznych interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu ani midazolamu podczas jednoczesnego stosowania. Cymetydyna, podawana razem z ezetymibem, nie miała wpływu na biodostępność ezetymibu.

Ezetymib/rozuwastatyna

Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Pod względem działań niepożądanych nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

Tikagrelor

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

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki należy dostosować. Jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około dwukrotne lub większe, leczenie rozuwastatyną należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny 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).

Jeśli obserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność, zwiększając dawkę rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych leków na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

2-krotne lub większe niż 2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir (400 mg/100 mg/100 mg) + woksylaprewir (100 mg) OD przez 15 dni	10 mg, pojedyncza dawka	7,4-krotny ↑
Cyklosporyna w dawce od 75 mg do 200 mg BID, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotny ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dni	5 mg, pojedyncza dawka	5,2-krotny ↑

2-krotne lub większe niż 2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotny ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8-krotny ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny ↑
Ombitaswir 25 mg/ parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg OD/ dazabuwir 400 mg BID, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg OD, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotny ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	5 mg OD, 7 dni	2,2-krotne ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotny □
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg na 24 godziny	20 mg, pojedyncza dawka	2-krotny ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotny ↑
Mniej niż 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg, BID	Brak danych	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg, OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	**1,4-krotny ↑
Ezetymib 10 mg OD, 14 days	10 mg, OD, 14 dni	**1,2-krotny ↑
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg TID, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓
*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami, a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny. „↑” oznacza zwiększenie, „↓” oznacza zmniejszenie ** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję. AUC – pole powierzchni pod krzywą OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę		

Następujące produkty lecznicze/połączenia nie miały klinicznie istotnego wpływu na stosunek AUC rozuwastatyny przy jednoczesnym podaniu:

Aleglitazar 0,3 mg dawkiowanie przez 7 dni; fenofibrat 67 mg dawkiowanie przez 7 dni trzy razy na dobę; flukonazol 200 mg dawkiowanie przez 11 dni raz na dobę; fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dawkiowanie przez 8 dni dwa razy na dobę; ketokonazol 200 mg dawkiowanie przez 7 dni dwa razy na dobę; ryfampicyna 450 mg dawkiowanie przez 7 dni raz na dobę; sylimaryna 140 mg dawkiowanie przez 5 dni trzy razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6. Płodność, ciąża i laktacja

Produkt leczniczy Rozesta jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

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 tego produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu lub rozuwastatyny na płodność u ludzi. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców ani samic szczurów, rozuwastatyna w większych dawkach powodowała toksyczne działanie na jądra u małp i psów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu 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 zgłaszane wcześniej dla jednego z poszczególnych składników (ezetymibu lub rozuwastatyny) mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Rozesta.

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.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny były na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

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 interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną i ezetymibem w postaci działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	małopłytkowość ²
	częstość nieznana	małopłytkowość ⁵
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy ²
	częstość nieznana	nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	często	cukrzyca ^{1,2}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	zmniejszenie apetytu ³
Zaburzenia psychiczne	częstość nieznana	depresja ^{2,5}
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy ^{2,4} , zawroty głowy ²
	niezbyt często	parestezja ⁴
	bardzo rzadko	polineuropatia ² , utrata pamięci ²
	częstość nieznana	neuropatia obwodowa ² , zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) ² , zawroty głowy ⁵ , parestezja ⁵ , miastenia
Zaburzenia oka	częstość nieznana	miastenia oczna
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	uderzenia gorąca ³ , nadciśnienie tętnicze ³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	kaszel ³
	częstość nieznana	kaszel ² , duszność ^{2,5}
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcie ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} , biegunka ³ , wzdęcia ³
	niezbyt często	niestrawność ³ , choroba refluksowa przełyku ³ , nudności ³ , suchość w ustach ⁴ , zapalenie błony śluzowej żołądka ⁴

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
	rzadko	zapalenie trzustki ²
	częstość nieznana	biegunka ² , zapalenie trzustki ⁵ , zaparcie ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko	zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych ²
	bardzo rzadko	żółtaczką ² , zapalenie wątroby ²
	częstość nieznana	zapalenie wątroby ⁵ , kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd ^{2,4} , wysypka ^{2,4} , pokrzywka ^{2,4}
	częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona ² , rumień wielopostaciowy ⁵ , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle mięśni ^{2,4}
	niezbyt często	bóle stawów ³ , skurcze mięśni ³ , ból szyi ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyn ⁴
	rzadko	miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rabdomioliza ² , zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia
	bardzo rzadko	ból stawów ²
	częstość nieznana	miopatia martwicza o podłożu immunologicznym ² , zaburzenia ścięgien (czasami powikłane zerwaniem ²), bóle mięśni ⁵ , miopatia i (lub) rabdomioliza ⁵ (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	krwimocz ²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	ginekomastia ²
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ⁴
	niezbyt często	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ³ , zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ³ , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	astenia ² , zmęczenie ³
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ , astenia ⁴ , obrzęk obwodowy ⁴
	częstość nieznana	obrzęk ² , astenia ⁵

- 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 (ze statyną lub bez).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych jest uzależniona 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. Niewielkie zwiększenie ilości białka: od „brak” lub „śląd” do „+” zaobserwowano u pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg. 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 krwimocz, a dane z badań klinicznych wykazały niewielką częstość jego występowania.

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 rhabdomyolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej. U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się ($>5 \times$ 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.

W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne.
- wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących monoterapii częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i (lub) AspAT $\geq 3 \times$ GGN, kolejne) 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 statyną w monoterapii. 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 CPK $>10 \times$ 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 rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ezetymibu z rozuwastatyną u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie zostały jeszcze ustalone (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

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 zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN, kolejno) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności 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 ($\geq 3 \times$ GGN, kolejno) obserwowano w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie otrzymującej symwastatynę w monoterapii; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CPK ($\geq 10 \times$ GGN). Nie opisywano przypadków miopatii.

Badania te nie były skonstruowane do porównania rzadkich polekowych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

Ezetymib

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.

Rozuwastatyna

Nie ma opublikowanych danych literaturowych dotyczących przedawkowania rozuwastatyny. Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa przyniosła korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki modyfikujące lipidy, połączenie różnych czynników modyfikujących lipidy.

Kod ATC: C10BA06

Mechanizm działania

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

Ezetymib

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Ezetymib

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczotczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego z jelit do wątroby. Z kolei statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią, ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

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

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

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

Rozuwastatyna

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

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

Dawka	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nie-HDL-C	Apo B	Apo A-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ezetymib

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

Hipercholesterolemia pierwotna

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

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

W dwóch badaniach z podwójnie ślepą próbą, z randomizacją, kontrolowanych placebo, z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, u 1 719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią stosowanie ezetymibu w dawce 10 mg znacznie zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego (TC) (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i trójglicerydów (8%) oraz także zwiększało stężenia HDL-C (3%) w porównaniu z placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na stężenia osoczowe rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E, a także nie miał wpływu na czas protrombinowy oraz, podobnie jak inne środki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów sterydowych kory nadnerczy.

Rozuwastatyna

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

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

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

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

Rozuwastatyna + ezetymib

W trwającym 6 tygodni, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, badaniu klinicznym w grupach równoległych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (w dawce 10 mg) dodawanego do stabilnej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny z 5 mg do 10 mg lub z 10 mg do 20 mg (n=440). Zbiorcze dane wykazały, że dodanie ezetymibu do stabilnego leczenia rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg obniżyło cholesterol LDL o 21%. Dla porównania, podwajając dawkę rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg osiągnęto redukcję cholesterolu LDL o 5,7%. (różnica między grupami 15,2%, p <0,001). Indywidualnie, ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 5 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 10 mg (różnica 12,3%, p <0,001), a natomiast ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 10 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 20 mg (różnica 17,5%, p <0,001).

W 12-tygodniowym, otwartym badaniu z randomizacją oceniono obniżenie stężenia cholesterolu LDL w różnych ramionach leczenia (ezetymib + rozuwastatyna 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg, 10 mg + 80 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). Terapija skojarzona z dużą dawką rozuwastatyny powodowała zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C o 63,5%, a terapia skojarzona z dużą dawką symwastatyny o 57,4% (p<0,001).

Dzieci i młodzież

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Brak istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy dwoma składnikami znajdującymi się w

jednej dawce produktu.

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

Wchłanianie

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronianu ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia ($C_{\max}$) występują w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu oraz 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach odpowiednich do wstrzykiwań. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z jedzeniem lub bez.

Rozuwastatyna

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

Dystrybucja

Ezetymib

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

Rozuwastatyna

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

Metabolizm

Ezetymib

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

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, podczas gdy metabolity laktonowe uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja

Ezetymib

Po doustnym podaniu ludziom ezetymibu znakowanego C^{14} (dawka ezetymibu 20 mg) całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i

w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

Rozuwastatyna

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

Liniowość

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

Szczególne populacje:

Niewydolność wątroby

Ezetymib

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

Rozuwastatyna

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

Niewydolność nerek

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek (n=8; średni klirens kreatyniny $Cl_{cr} \leq 30$ ml/min/1,73 m²) średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami (n=9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek. U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki oraz otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

Rozuwastatyna

W badaniach z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne do umiarkowanej zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub jej N-demetylowanych metabolitów w osoczu krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie stężenia

rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Wiek i płeć

Ezetymib

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

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

Rozuwastatyna

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

Rasa

Rozuwastatyna

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

Polimorfizmy genetyczne

Rozuwastatyna

W dystrybucji inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedyncze polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. To swoiste genotypowanie nie jest rutynowe w praktyce klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznanym polimorfizmem tego rodzaju zaleca się mniejszą dzienną dawkę rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Ezetymib

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat i powyżej jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież oraz dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną (HoFH) i heterozygotyczną (HeFH) lub z sitosterolemią.

Rozuwastatyna

Nie określono w pełni parametrów farmakokinetycznych rozuwastatyny u dzieci i młodzieży w wieku 10 - 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Niewielkie badanie farmakokinetyczne z rozuwastatyną (podawaną w tabletkach) u 18 dzieci wykazało, że ekspozycja u dzieci i młodzieży wydaje się być porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów. Ponadto wyniki wskazują, że nie oczekuje się dużego odchylenia od proporcjonalności dawki.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyn stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jak związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z działań toksycznych były bardziej widoczne podczas stosowania produktu złożonego niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatie występowały u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie wyższych od dawek leczniczych stosowanych u ludzi (około 20 razy większe AUC dla statyn i 500 do 2 000 razy większe AUC dla aktywnych metabolitów).

Leczenie skojarzone ezetymibem i statynami nie wykazało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królika zaobserwowano niewielką liczbę deformacji kostnych (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych). W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono genotoksycznego działania podczas podawania ezetymibu osobno lub w skojarzeniu ze statynami.

Ezetymib

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

Długoterminowe badania rakotwórczości ezetymibu były negatywne.

Ezetymib nie wpływał na płodność samic lub samców szczurów, ani też nie wykazywał działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, ani też nie wpływał na rozwój przedurodzeniowy lub pourodzeniowy. 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

Rozuwastatyna

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono szczegółowych badań nad wpływem leku na aktywność hERG. Działania niepożądane, nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzane u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie na skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny, były obserwowane u myszy, szczurów oraz, w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, lecz nie u małp. Ponadto po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkadzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, ze zmniejszeniem wielkości i masy miotów i przeżywalności nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych matce. W badaniach tych ekspozycje ustrojowe były kilkakrotnie większe od dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian
Powidon K 30
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Laktoza jednowodna
Hypromeloza

Otoczka tabletki
Rozesta, 5 mg + 10 mg, Opadry Yellow:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Rozesta, 10 mg + 10 mg, Opadry Beige:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E172)
Talk

Rozesta, 20 mg + 10 mg, Vivacoat Yellow:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol (E1521)
Talk
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem. Brak szczególnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Rozesta 5 mg + 10 mg i 10 mg + 10 mg tabletki powlekane
Opakowania po 10, 15, 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych w blistrze
(OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

Produkt leczniczy Rozesta 20 mg + 10 mg tabletki powlekane
Opakowania po 30, 60, 90 i 100 tabletek powlekanych w blistrze
(OPA/Aluminium/PVC/Aluminium).

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

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rozesta, 5 mg + 10 mg
Pozwolenie nr: 26601

Rozesta, 10 mg + 10 mg
Pozwolenie nr: 26602

Rozesta, 20 mg + 10 mg
Pozwolenie nr: 26603

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 września 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2025