

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Roswera 5 mg/10 mg comprimate filmate
Co-Roswera 10 mg/10 mg comprimate filmate
Co-Roswera 15 mg/10 mg comprimate filmate
Co-Roswera 20 mg/10 mg comprimate filmate
Co-Roswera 40 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 5 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.
10 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.
15 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 15 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.
20 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.
40 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 40 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

	5 mg/10 mg comprimate filmate	10 mg/10 mg comprimate filmate	15 mg/10 mg comprimate filmate	20 mg/10 mg comprimate filmate	40 mg/10 mg comprimate filmate
lactoză	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,84 mg

Medicamentul conține urme de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

5 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „R1” pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 10 mm.
10 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare galben-brun pal, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „R2” pe una dintre fețe. Diametrul: 10 mm.
15 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare roz-portocaliu pal, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „R3” pe una dintre fețe. Diametrul: 10 mm.
20 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare roz pal, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „R4” pe una dintre fețe. Diametrul: 10 mm.

40 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare gri-violet pal, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu „R5” pe una dintre fețe. Diametrul: 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipercolesterolemiei primare/hipercolesterolemiei familiale homozigote

Co-Roswera este indicat ca terapie de substituție în plus față de regimul alimentar și alte metode de tratament non-farmacologic (cum sunt exercițiile fizice, scăderea în greutate) la pacienții cu hipercolesterolemie primară (formă heterozigotă familială și non-familială) sau hipercolesterolemie familială - forma homozigotă, care sunt controlați adecvat prin tratamentul cu substanțele active administrate în monoterapie, în aceleași doze ca și în combinația în doză fixă.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Co-Roswera este indicat ca terapie de substituție la pacienții adulți care sunt controlați adecvat prin tratamentul cu rosuvastatină și ezetimib administrate concomitent în monoterapie, în aceleași doze ca și în combinația în doză fixă, pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (BAC) și un istoric de sindrom coronarian acut (SCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze un regim hipocolesterolemiat standard, care trebuie continuat și în timpul tratamentului.

Doza recomandată de Co-Roswera este de un comprimat pe zi. Co-Roswera poate fi administrat în oricare perioadă a zilei, cu sau fără alimente.

Înainte de a trece la administrarea Co-Roswera, pacienții trebuie controlați cu doze stabile ale monocomponentelor administrate concomitent. Doza de Co-Roswera trebuie să corespundă dozelor componentelor individuale ale combinației la momentul comutării.

Co-Roswera nu este adecvat pentru terapie inițială. Tratamentul inițial sau ajustarea dozei, dacă este necesară, se va face numai prin administrarea monocomponentelor și, după stabilirea dozelor adecvate, este posibilă trecerea la o combinație în doză fixă, la concentrațiile corespunzătoare.

Administrarea concomitentă cu chelatori ai acizilor biliari

Doza de Co-Roswera trebuie administrată fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie la nu mai puțin de 4 ore după administrarea unui chelator al acizilor biliari (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta >70 ani se recomandă o doză inițială de rosuvastatină de 5 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară nicio altă ajustare a dozei în relație cu vârsta pacientului.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Doza inițială de rosuvastatină recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min) este de 5 mg. Utilizarea dozei de 40 mg/10 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. Utilizarea Co-Roswera în orice doză la pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată (vezi pct. 4.3 și pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scoruri Child-Pugh de 5-6). Tratamentul cu Co-Roswera nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scoruri Child-Pugh de 7-9) sau insuficiență hepatică severă (scoruri Child-Pugh peste 9) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Co-Roswera este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Rasă

Creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină a fost observată la pacienții de origine asiatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2). Doza inițială recomandată de rosuvastatină pentru pacienții de origine asiatică este de 5 mg. Doza de 40 mg/10 mg este contraindicată la acești pacienți.

Polimorfism genetic

Se știe că prezența anumitor tipuri de polimorfism genetic poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 5.2). La pacienții cu astfel de tipuri cunoscute de polimorfism se recomandă administrarea unor doze mai mici de rosuvastatină.

Doze la pacienți cu factori de risc de miopatie

La pacienți cu factori de risc de miopatie, doza inițială recomandată este de 5 mg (vezi pct. 4.4). Doza de Co-Roswera de 40 mg/10 mg este contraindicată la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Tratament concomitent

Rosuvastatina reprezintă substrat al unor proteine de transport (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul administrării concomitente a rosuvastatinei cu anumite medicamente ce pot crește concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori ai proteazelor, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Atunci când este posibil, se recomandă luarea în considerare a unui tratament alternativ și, dacă este necesar, terapia cu rosuvastatină poate fi întreruptă. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatină nu poate fi evitată, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent și ajustarea cu atenție a dozelor de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Co-Roswera la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Co-Roswera nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Administrare orală

4.3 Contraindicații

Co-Roswera este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienți cu o afecțiune hepatică activă, incluzând creșterea inexplicabilă, persistentă, a valorilor serice ale transaminazelor și orice creștere a valorilor serice ale transaminazelor care depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN).
- la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- la pacienți cu miopatie.
- la pacienți cărora li se administrează în asociere o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct 4.5).
- la pacienți tratați concomitent cu ciclosporină.
- în timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive corespunzătoare.

Co-Roswera 40 mg/10 mg este contraindicat la pacienți cu factori de risc de miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori de risc sunt:

- insuficiența renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- hipotiroidism
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente personale de toxicitate musculară la un alt inhibitor al HMG-CoA reductază sau fibrat
- consum de alcool în cantitate mare
- situații în care poate să apară o creștere a concentrației plasmatice a medicamentului
- pacienți de origine asiatică
- utilizare concomitentă de fibrati
(vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte renale

Proteinuria, evidențiată prin teste de tip „dipstick” și, de cele mai multe ori, de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în particular 40 mg și, în cele mai multe cazuri, a fost tranzitorie sau intermitentă. Nu s-a demonstrat că proteinuria ar fi un factor predictiv al unei boli renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Incidența raportărilor de reacții adverse renale severe la utilizarea dozei de 40 mg în perioada de după punerea pe piață a medicamentului este mai mare. În cazul pacienților tratați cu doze de 40 mg, la efectuarea controlului de rutină, trebuie avută în vedere și evaluarea funcției renale.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, de exemplu, mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză, la toate dozele și, în special, la doze de peste 20 mg.

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a ezetimibului au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză au luat o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în monoterapia cu ezetimib și foarte rar după adăugarea ezetimibului la terapia cu alte substanțe cunoscute a fi asociate cu un risc ridicat de rabdomioliză. În cazul în care miopatia este suspectată pe baza simptomelor musculare sau este confirmată de un nivel al creatin-fosfokinazei (CPK) > de 10 ori LSN, ezetimibul, orice statină și oricare dintre aceste medicamente pe care pacientul le administrează concomitent, trebuie întrerupte imediat. Toți pacienții care încep terapia cu Co-Roswera trebuie avertizați cu privire la riscul de miopatie și li se recomandă să raporteze prompt orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabile (vezi pct. 4.8).

În câteva cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Administrarea Co-Roswera trebuie întreruptă în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Determinarea valorilor creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după efectuarea unor exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze evidente care ar putea să ducă la creșterea valorilor CK și care ar putea modifica interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt crescute în mod semnificativ (> 5 x LSN), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială de > 5 x LSN, atunci tratamentul nu trebuie început.

Înainte de tratament

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Co-Roswera trebuie recomandat cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală

- hipotiroidism
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților
- consum exagerat de alcool
- vârstă > 70 ani
- situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă a fibraților.

La acești pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă valorile CK sunt semnificativ crescute față de valorile inițiale (> 5 x LSN), tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, hipotonia musculară sau crampele, mai ales dacă acestea se asociază cu stare generală de rău sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă: concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute (> 5 x LSN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt ≤ 5 ori limita superioară a normalului). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu Co-Roswera sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, în cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrozantă prin mecanism imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată clinic prin astenie musculară proximală și creșterea concentrațiilor plasmatice ale CK care persistă, chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

În studiile clinice, la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și un alt tratament concomitent nu s-a înregistrat o incidență mai mare a efectelor asupra musculaturii scheletice. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu fibrați cum este gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolide, s-a constatat o incidență crescută a miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, asocierea Co-Roswera și gemfibrozil nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a lipidemiei prin administrarea concomitentă de Co-Roswera și fibrați trebuie atent evaluat, comparativ cu potențialele riscuri ale acestei asocieri. Doza de rosuvastatină de 40 mg este contraindicată pentru utilizarea concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Co-Roswera nu trebuie utilizat la niciun pacient cu afecțiune acută severă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la evoluție spre insuficiență renală secundară rhabdomicolizei (de exemplu, sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traume, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe; convulsii necontrolate).

Acid fusidic

Co-Roswera nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice cu administrare sistemică de acid fusidic sau în decurs de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care administrarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdomicoliză (inclusiv unele decese) la pacienții tratați concomitent cu acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului dacă prezintă vreun simptom de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate musculară.

Terapia cu statine poate fi reintrodusă la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În situații excepționale, în cazul în care este nevoie de administrare sistemică prelungită de acid fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, oportunitatea administrării concomitente de Co-Roswera și acid fusidic trebuie luată în considerare numai în cazuri individuale și sub supraveghere medicală atentă.

Efecte hepatice

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, Co-Roswera trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool și/sau au antecedente de boală hepatică.

Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și la 3 luni după începerea tratamentului. În cazul în care concentrația plasmatică a transaminazelor este de 3 ori mai mare decât limita superioară a valorilor normale, tratamentul cu Co-Roswera trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă. Incidența reacțiilor hepatice severe (în principal constând în creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare în perioada de după punerea pe piață a medicamentului pentru doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinată de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, afecțiunea de bază trebuie tratată înaintea începerii tratamentului cu Co-Roswera.

În studiile controlate de administrare concomitentă, la pacienții tratați cu ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor serice ale transaminazelor (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSN)). La inițierea tratamentului cu Co-Roswera se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice (vezi pct. 4.8).

Rasă

Rezultatele studiilor de farmacocinetică arată o creștere a expunerii la pacienții de rasă asiatică, comparativ cu cei de rasă albă (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Inhibitorii de proteaze

La pacienții la care s-au administrat concomitent rosuvastatină și diverși inhibitori ai proteazelor în asociere cu ritonavir, a fost observată creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii lipidemiei prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții cu infecție cu HIV care utilizează inhibitori de protează, cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatice de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează, cu excepția cazului în care doza de rosuvastatină este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Pneumonie interstițială

La utilizarea unor statine, în special în caz de utilizare îndelungată, au fost raportate cazuri excepționale de rare de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemiei, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și paraclinic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența totală raportată a apariției diabetului zaharat a fost de 2,8% în grupul tratat cu rosuvastatină și de 2,3% pentru grupul cu administrare de placebo, mai ales în cazul pacienților cu glicemia în condiții de repaus alimentar de 5,6 – 6,9 mmol/l.

Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat concomitent cu fibrați nu au fost stabilite. Dacă se suspectează o colelitiază la un pacient tratat cu Co-Roswera și fenofibrat, se recomandă investigarea vezicii biliare și tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Anticoagulante

Dacă Co-Roswera este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat corespunzător raportul internațional standardizat (INR) (vezi pct. 4.5).

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Atunci când li se prescrie medicamentul, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea Co-Roswera trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Co-Roswera, cum sunt SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu Co-Roswera nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Excipienți

Co-Roswera conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Co-Roswera conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrări concomitente contraindicate

Ciclosporină: Co-Roswera este contraindicat la pacienții cărora li se administrează concomitent ciclosporină (vezi pct. 4.3). În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) ale rosuvastatinei au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi tabelul 1). Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Într-un studiu efectuat la opt pacienți la care s-a efectuat un transplant renal, cu clearance al creatininei de > 50 ml/min, tratați cu o doză fixă de ciclosporină, administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib a dus la o creștere de 3,4 ori (interval cuprins între 2,3 și 7,9) a mediei ASC pentru ezetimib total, comparativ cu lotul de control compus din subiecți sănătoși dintr-un alt studiu (n=17), la care s-a administrat doar ezetimib. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, tratat cu ciclosporină și multe alte medicamente, a prezentat o creștere de 12 ori a expunerii la ezetimib total, comparativ cu pacienții din grupul de control la care s-a administrat doar ezetimib. Într-un studiu clinic încrucișat, efectuat pe două perioade de timp, la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină în ziua 7 a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (interval minus 10% până la plus 51%), comparativ cu monoterapia cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină. Un studiu controlat cu privire la efectul administrării concomitente a ezetimibului asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal nu a fost realizat.

Administrări concomitente nerecomandate

Inhibitori ai proteazelor: Cu toate că nu se cunoaște exact mecanismul interacțiunii, utilizarea concomitentă a unui inhibitor de protează poate determina o creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă la voluntari sănătoși de rosuvastatină 10 mg și o combinație de doi inhibitori ai proteazelor (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg) a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori, respectiv șapte ori, a ASC și, respectiv C_{max} ale rosuvastatinei, la starea de echilibru. Administrarea concomitentă de rosuvastatină și unele combinații de inhibitori ai proteazelor poate fi luată în considerare numai după ajustarea atentă a dozelor de rosuvastatină, în funcție de creșterea așteptată a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Inhibitori ai proteinelor de transport: Rosuvastatina este substrat al anumitor proteine de transport, incluzând transportorul hepatic de captare OATP1B1 și a transportorului hepatic de eflux BCRP. Administrarea concomitentă a rosuvastatinei împreună cu medicamente care inhibă activitatea proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei și la creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4, și 4.5, Tabelul 1).

Fibrați: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o creștere de 2 ori a C_{max} și ASC ale rosuvastatinei (vezi pct.4.4).

Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de fenofibrat, cu toate acestea poate apărea o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul și alți fibrați cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, probabil din cauza faptului că aceștia pot produce miopatie și în monoterapie. Doza de 40 mg/10 mg este contraindicată la utilizarea concomitentă a fibraților (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să utilizeze doza inițială de 5 mg.

La pacienții la care se administrează fenofibrat și ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de posibilele riscuri de colelitiază și de afecțiuni ale veziculei biliare (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Dacă se suspectează o colelitiază la un pacient tratat cu ezetimib și fenofibrat, se recomandă investigarea vezicii biliare și tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct.4.8).

Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a crescut ușor concentrațiile de ezetimib total (de aproximativ 1,5 și, respectiv, 1,7 ori). Administrarea concomitentă de ezetimib cu alți fibrați nu a fost studiată.

Fibrații pot crește excreția de colesterol în bilă, ceea ce poate duce la colelitiază. În studiile la animale, ezetimibul a crescut uneori concentrația de colesterol din bila prezentă în vezicula biliară, dar nu la toate speciile (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimibului.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză poate fi crescut la administrarea concomitentă de acid fusidic în formă farmaceutică cu utilizare sistemică și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic, farmacocinetic sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li se administrează concomitent aceste medicamente.

Dacă este necesar tratamentul sistemic cu acid fusidic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe durata tratamentului de acid fusidic. **Vezi, de asemenea, pct. 4.4.**

Alte interacțiuni:

Antiacide: Administrarea concomitentă a antiacidelor scade viteza de absorbție a ezetimibului, dar fără efecte asupra biodisponibilității ezetimibului. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Administrarea simultană de rosuvastatină cu o suspensie conținând un antiacid cu hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat scăderea concentrației plasmatice a rosuvastatinei de aproximativ 50%. Acest efect a fost mai mic atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată importanța clinică a acestei interacțiuni.

Anticoagulante: Într-un studiu clinic efectuat la 12 adulți sănătoși de sex masculin, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină. Cu toate acestea, după punerea pe piață au existat raportări de creștere a raportului internațional standardizat (INR) la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă. În cazul în care ezetimib este administrat concomitent cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, INR-ul trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea dozei de rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu, warfarină sau alt anticoagulant cumarinic) poate duce la creșterea raportului internațional standardizat (INR). Întreruperea tratamentului sau scăderea dozelor de rosuvastatină poate duce la scăderea INR-ului. În astfel de situații, se impune monitorizarea valorilor INR.

Eritromicină: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a dus la scăderea cu 20% a ASC și scăderea cu 30% a C_{max} ale rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale de către eritromicină.

Enzimele citocromului P450: Rezultatele din studiile *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor al izoenzimelor citocromului P₄₅₀. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase depinzând de metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu s-au observat interacțiuni clinic semnificative nici între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau rosuvastatină și ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

În studiile preclinice s-a demonstrat că ezetimib nu induce activitatea enzimelor citocromului P450 care metabolizează medicamente. Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic între ezetimib și medicamente cunoscute a fi metabolizate de izoenzimele citocromului P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază.

Colestiramină: Administrarea concomitentă a colestiraminei scade media ariei de sub curba concentrației plasmatice (ASC) a ezetimibului total (ezetimib + ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Scăderea progresivă a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL-colesterol) determinată de administrarea concomitentă de ezetimib cu colestiramină poate fi diminuată de către această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Digoxină: Pe baza datelor obținute din studiile de interacțiune specifică nu sunt de așteptat interacțiuni clinic semnificative în cazul administrării concomitente de digoxină.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și, respectiv, 34%. Această creștere a concentrațiilor plasmatice trebuie avută în vedere când se aleg dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru subiecții care utilizează concomitent rosuvastatină și TSH și, prin urmare, un efect similar nu poate fi exclus. Cu toate acestea, în studiile clinice, asocierea a fost frecvent utilizată la femei și a fost bine tolerată.

Interacțiuni care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și Tabelul 1): Atunci când este necesară administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care determină creșterea cunoscută a concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei, dozele de rosuvastatină trebuie scăzute. În cazul în care creșterea așteptată a ASC este de aproximativ 2 ori sau mai mare, tratamentul trebuie

inițiat cu doza zilnică unică de 5 mg rosuvastatină. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât concentrațiile plasmatice de rosuvastatină așteptate să nu depășească pe cele care apar după administrarea de rosuvastatină 40 mg pe zi, în monoterapie; de exemplu, la administrarea concomitentă cu gemfibrozil, trebuie administrată o doză zilnică de 20 mg rosuvastatină (creștere de 1,9 ori a ASC) și de 10 mg rosuvastatină, în cazul administrării concomitente cu asocierea atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori a ASC).

Ticagrelor: Ticagrelor poate afecta excreția renală a rosuvastatinei, crescând riscul acumulării de rosuvastatină. Deși mecanismul exact nu este cunoscut, în unele cazuri, utilizarea concomitentă de ticagrelor și rosuvastatină a dus la scăderea funcției renale, creșterea concentrației plasmatice a CPK și rabdomioliză.

Dacă medicamentul crește ASC a rosuvastatinei de mai puțin de 2 ori nu este necesară scăderea dozei de inițiere, însă este necesară precauție dacă se crește doza de rosuvastatină la peste 20 mg.

Tabelul 1. Efectul administrării concomitente a unor medicamente asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei (ASC; în ordine descrescătoare a efectului) din studiile clinice publicate

Creștere de 2 ori sau mai mare a ASC a rosuvastatinei		
Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi, timp de 15 zile	10 mg, doză unică	de 7,4 ori ↑
Ciclosporină 75 mg până la 200 mg de două ori pe zi, timp de 6 luni	10 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	de 7,1 ori ↑
Darolutamidă 600 mg, de două ori pe zi, timp de 5 zile	5 mg, doză unică	de 5,2 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	5 mg, doză unică	de 3,8 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	10 mg, doză unică	de 3,1 ori ↑
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	2,7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg o dată pe zi/ dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile	5 mg, doză unică	2,6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg o dată pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	5 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 17 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmat de 75 mg la interval de 24 ore	20 mg, doză unică	2 ori ↑
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Creștere mai mică de 2 ori a ASC a rosuvastatinei		
Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, timp de 14 zile	10 mg, o dată pe zi, timp de 14 zile	de 1,2 ori ↑**
Scădere a ASC a rosuvastatinei		
Dozele medicamentelor care determină interacțiuni	Dozele de rosuvastatină	Modificări ale ASC a rosuvastatinei *
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile	80 mg, doză unică	20% ↓
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, timp de 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓

*Datele prezentate prin „de x ori” reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și monoterapia cu rosuvastatină. Datele prezentate ca raport procentual %, reprezintă diferența procentuală % comparativ cu monoterapia cu rosuvastatină.

Creșterea este indicată prin „↑”, iar scăderea, prin „↓”.

**În cazul unor studii clinice cu doze diferite de rosuvastatină, tabelul indică valoarea semnificativă.

ASC = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp

Următoarele substanțe/combinatii nu au avut un efect semnificativ clinic asupra ASC a rosuvastatinei, la administrarea concomitentă: Aleglitazar 0,3 mg, timp de 7 zile; Fenofibrat 67 mg, de trei ori pe zi, timp de 7 zile; Fluconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 11 zile; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 8 zile; Ketoconazol 200 mg, de două ori pe zi, timp de 7 zile; Rifampicină 450 mg, o dată pe zi, timp de 7 zile; Silimarină 140 mg, de trei ori pe zi, timp de 5 zile.

În studiile de interacțiune clinică, ezetimibul nu a avut efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, în timpul administrării concomitente. Cimetidina, administrată concomitent cu ezetimib, nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Copii și adolescenți: Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți. Nu se cunoaște gradul de interacțiune la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Co-Roswera este contraindicat în sarcină și alăptare (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare.

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale aduc informații limitate despre toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul administrării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Nu sunt disponibile date clinice asupra utilizării ezetimibului în timpul sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimibului în monoterapie nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionfetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Co-Roswera nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Rosuvastatina se excretă în laptele de șobolan. Nu există date privind excreția în laptele uman (vezi pct. 4.3).

Studiile la șobolan au arătat că ezetimibul se excretă în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ezetimibul se excretă în laptele matern uman.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice privind efectele ezetimibului asupra fertilității la om.

Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele, iar rosuvastatina în doze mai mari a prezentat toxicitate testiculară la maimuțe și câini (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii care să determine efectul administrării rosuvastatinei sau ezetimibului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la conducerea vehiculelor sau la folosirea utilajelor, trebuie avut în vedere că în timpul tratamentului pot să apară amețeli.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)
- Foarte rare ($< 1/10\,000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care apar la administrarea rosuvastatinei sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza reacțiilor adverse.

Profilul reacțiilor adverse la rosuvastatină se bazează pe datele din studiile clinice și experiența vastă după punerea pe piață. Reacțiile adverse la ezetimib au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (N = 2 396) și la o incidență mai mare decât în cazul administrării de placebo (N = 1 159) sau la pacienții tratați concomitent cu ezetimib și o statină (N = 11 308) și cu o incidență mai mare decât reacțiile adverse determinate de statină, atunci când aceasta este administrată în monoterapie (N = 9 361). Reacțiile adverse la ezetimib după punerea pe piață provin din rapoarte ale tratamentelor cu ezetimib, administrat fie în monoterapie, fie concomitent cu o statină.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2. Reacțiile adverse pe baza datelor din studiile clinice și după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Rosuvastatină	Ezetimib
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Trombocitopenie	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem	Rare	
	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie și anafilaxie	—	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări endocrine</i>	Diabet zaharat ¹	Frecvente	—
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scădere a apetitului alimentar	—	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	Depresie	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente	Frecvente
	Amețeli	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Polineuropatie	Foarte rare	—
	Tulburări ale memoriei	Foarte rare	—
	Neuropatie periferică	Cu frecvență necunoscută	—
	Tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și coșmaruri)	Cu frecvență necunoscută	—
	Parestizie	—	Mai puțin frecvente
	Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută	-
	Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Eritem facial tranzitoriu, hipertensiune	—	Mai puțin

	arterială		frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Constipație	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Greață	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Diaree	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Xerostomie	–	Mai puțin frecvente
	Gastrită	–	Mai puțin frecvente
	Flatulență	–	Frecvente
	Dispepsie, boală de reflux gastroesofagian	–	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice	Rare	–
	Icter	Foarte rare	–
	Hepatită	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Colelitiază	–	Cu frecvență necunoscută
	Colecistită	–	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Prurit	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută	–
	Eritem polimorf	–	Cu frecvență necunoscută
	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)	Cu frecvență necunoscută	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Mialgie	Frecvente	Frecvente
	Miopatie (inclusiv miozită)	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Miopatie necrozantă mediată imun	Cu frecvență necunoscută	–
	Afecțiuni ale tendoanelor, uneori complicate de ruptură de tendon	Cu frecvență necunoscută	–
	Durere la nivelul spatelui	–	Mai puțin frecvente

	Slăbiciune musculară	–	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul extremităților	–	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare, durere cervicală	–	Mai puțin frecvente
	Sindrom asemănător lupusului	Rare	
	Ruptură musculară	Rare	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Hematurie	Foarte rare	–
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Ginecomastie	Foarte rare	–
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Edeme	Cu frecvență necunoscută	–
	Edem periferic	–	Mai puțin frecvente
	Fatigabilitate	–	Frecvente
	Durere toracică, durere	–	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale ALT și/sau AST	–	Frecvente
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale CPK, creștere a concentrațiilor plasmatice ale gama-glutamilttransferazei, valori anormale ale testelor funcției hepatice	–	Mai puțin frecvente

¹ Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6 - 6,9$ mmol /l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială).

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Efecte renale: Proteinuria, evidențiată prin teste de tip "dipstick" și, de cele mai multe ori, de origine tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Modificări ale proteinelor urinare de la "absente" sau "urme", la "++" sau mai mult, au fost observate la mai puțin de 1% din pacienți, după o perioadă de tratament cu dozele de 10 mg și 20 mg, și la aproximativ 3% din pacienții tratați cu doza de 40 mg. O creștere minoră a modificărilor de la "absente" sau "urme" la "+" s-a observat la doze de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria a scăzut sau a dispărut spontan în timpul tratamentului și nu s-a demonstrat a fi un factor predictiv de afecțiune renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată hematurie, însă studiile clinice au arătat că incidența este rară.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice: La pacienții tratați cu rosuvastatină la toate dozele, dar mai frecvent la doze > 20 mg, au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgia necomplicată, miopatia (inclusiv miozită) și, rareori, rabdomioliză cu sau fără insuficiență renală acută.

La un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice de CK proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. În cazul

în care concentrațiile plasmatice de CK sunt crescute (> 5 ori LSN), tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi pct. 4.4).

Efecte la nivel hepatic: Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină s-a observat creșterea valorilor serice ale transaminazelor proporțional cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

La utilizarea unor statine au fost descrise următoarele reacții adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepțional de rare de pneumonie interstițială, mai ales în cazul unui tratament îndelungat (vezi pct. 4.4).

Incidența cazurilor de rabdomioliză, reacții adverse renale severe și reacții adverse hepatice (reprezentate mai ales de creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

Rezultatele testelor de laborator

În studiile clinice controlate efectuate cu ezetimib, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT și/sau $AST \geq 3 \times LSN$, consecutive) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile de administrare concomitentă, incidența a fost de 1,3% pentru pacienții tratați cu ezetimib administrat concomitent cu o statină și de 0,4% pentru pacienții tratați numai cu o statină. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu s-au asociat cu colestază și au revenit la valorile inițiale spontan sau după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice efectuate cu ezetimib, valori ale $CPK > 10 \times LSN$ au fost raportate la 4 din 1 674 (0,2%) pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie, față de 1 din 786 (0,1%) pacienți cărora li s-a administrat placebo și la 1 din 917 (0,1% ezetimib plus o statină față de 4 din 929 (0,4%) pacienți li s-a administrat numai o statină. Nu au existat cazuri suplimentare de miopatie sau de rabdomioliză asociate cu utilizarea ezetimib, în comparație cu brațul de control relevant (placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Creșterea valorilor creatinkinazei de peste $10 \times LSN$ și simptomele musculare după efort fizic sau creșterea activității fizice au fost observate mai frecvent într-un studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, în care s-au făcut comparații între copii și adulți (vezi pct. 4.4). Din alt punct de vedere, profilul siguranței rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu adulții.

Într-un studiu efectuat cu ezetimib care a inclus pacienți copii cu vârste cuprinse între 6 și 10 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau hipercolesterolemie non-familială ($n = 138$) s-au observat creșteri ale valorilor serice ale ALT și/sau $AST (\geq 3 \times LSN$, consecutive) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții tratați cu ezetimib, comparativ cu 0% în grupul cu administrare de placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor $CPK (\geq 10 \times LSN)$. Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie instituite tratament simptomatic și măsuri de susținere a funcțiilor organismului.

Rosuvastatină

Funcțiile hepatice și valorile CK trebuie monitorizate. Hemodializa este puțin probabil să fie benefică.

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară, timp de până la 56 de zile, a fost în general bine tolerată. La animale, nu s-a observat toxicitate după administrarea orală de doze unice de ezetimib de 5 000 mg/kg la șobolani și șoareci și de 3 000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib. Majoritatea acestora nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică profilul lipidic, combinații de diferite medicamente care modifică profilul lipidic, codul ATC: C10BA06.

Rosuvastatină

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima cheie în procesul de transformare a 3-hidroxil-3-metilglutaril coenzimei A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul receptorilor LDL de pe suprafața celulelor hepatice, crescând captarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând în acest mod numărul total al particulelor VLDL și LDL.

Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina scade concentrațiile crescute de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride și crește HDL-colesterolul. De asemenea, rosuvastatina scade Apo-B, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi tabelul 3). Rosuvastatina scade, de asemenea, rapoartele LDL-C/HDL-C, C total/HDL-C, non HDL-C/HDL-C și Apo-B/ApoA-I.

Tabelul 3. Răspunsul pacienților cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) în funcție de doză (modificarea procentuală medie față de valoarea inițială ajustată)

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

Efectul terapeutic se obține într-o săptămână de la începerea tratamentului și 90% din răspunsul maxim este atins după 2 săptămâni. Răspunsul maxim este atins, de obicei, după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Eficacitate și siguranță clinică

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu și fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la anumite grupe speciale de pacienți cum sunt diabeticii, sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Prin analiza datelor cumulate din studiile de fază III, rosuvastatina s-a demonstrat a fi eficace la majoritatea pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (valoarea inițială medie a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l), atunci când tratamentul a urmărit atingerea valorilor țintă recomandate de către Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS - European Atherosclerosis Society; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu doza de 10 mg au atins valorile țintă recomandate de EAS pentru LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu mare care a inclus 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină în doze între 20 mg și 80 mg, cu protocol de tatonare a dozelor. S-a demonstrat că toate dozele au efecte favorabile asupra parametrilor lipidici și asupra valorilor țintă terapeutice. După creșterea treptată până la o doză zilnică de 40 mg (la 12 săptămâni de tratament), concentrația LDL-C s-a redus cu 53%. 33% din pacienți au atins valorile recomandate de EAS pentru LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu deschis, cu protocol de tatonare a dozelor, 42 pacienți cu hipercolesterolemie familială - forma homozigotă au fost evaluați privind răspunsul la tratamentul cu doze de rosuvastatină de 20-40 mg. În toată populația, scăderea medie a valorilor LDL-C a fost de 22%.

Ezetimib

Mecanism de acțiune

Ezetimibul este reprezentant al unei clase noi de substanțe hipolipemiante, care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimibul este activ după administrare orală și are un mecanism de acțiune care diferă de cel al altor clase de substanțe active cu efect hipolipemiant (de exemplu, statine, chelatori ai acizilor biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli din plante). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterolic, Niemann-PiCPK C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de captarea intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la scăderea aportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o scădere suplimentară a colesterolului. Într-un studiu clinic cu durată de 2 săptămâni efectuat la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimibul a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Efecte farmacodinamice

Numeroase studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția colesterolului marcat cu [¹⁴C], fără a avea un efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau a vitaminelor liposolubile A și D.

Administrarea ezetimibului concomitent cu o statină este eficientă în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate, ezetimib administrat fie în monoterapie fie în combinație cu o statină a redus semnificativ valorile de colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-C), apolipoproteină B (Apo B) și trigliceride (TG) și a crescut HDL-colesterolul (HDL-C) la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 769 de pacienți cu hipercolesterolemie, aflați deja în tratament cu statină în monoterapie, la care nu s-a atins criteriul de evaluare a eficacității tratamentului pentru LDL-C conform National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 până la 4,1 mmol/l [100 până la 160 mg/dl], în funcție de valorile de bază inițiale), au fost distribuiți randomizat pentru tratament cu ezetimib 10 mg sau administrare de placebo, suplimentar față de tratamentul lor în curs cu statină.

Dintre pacienții tratați cu statină și la care nu se atinsese criteriul de evaluare a eficacității tratamentului de aducere a valorilor LDL-C la cele inițiale (~ 82%), semnificativ mai mulți pacienți din grupul de tratament cu ezetimib și statină au atins valorile LDL-C la finalul studiului, comparativ cu pacienții din grupul cu administrare de placebo, 72% și respectiv 19%. Reducerea valorilor LDL-C pentru ezetimib sau placebo a fost, de asemenea, semnificativ diferită pentru cele două grupuri (25% și, respectiv 4%). În plus, ezetimibul, administrat concomitent cu statina, a scăzut semnificativ CT, Apo B, și TG și a crescut HDL-C, comparativ cu placebo. Ezetimibul sau placebo adăugat la terapia cu statină a redus valorile medii ale proteinei C reactive cu 10% sau 0% față de valoarea inițială.

În două studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuate la 1 719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, doza de ezetimib 10 mg a redus semnificativ CT (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) , și TG (8%) și a crescut HDL-C (3%), comparativ cu placebo. În plus, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și, ca și alți agenți hipolipemianți, nu a afectat producerea de hormoni steroizi adrenocorticali.

Rosuvastatină/Ezetimib

Eficacitatea și siguranța clinică

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durata de 6 săptămâni, s-a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg), adăugat tratamentului de bază cu rosuvastatină, în comparație cu creșterea dozei de rosuvastatină de la 5 mg la 10 mg sau de la 10 mg la 20 mg (n = 440). Datele cumulate au demonstrat ca ezetimibul adăugat la tratamentul stabil cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg, a redus LDL colesterolul cu 21%. În contrast, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a redus LDL colesterolul cu 5,7% (diferență între grupuri de 15,2%, p < 0,001). Separat, ezetimib asociat cu rosuvastatină 5 mg, a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 10 mg (diferență 12,3%, p < 0,001) și ezetimib asociat cu rosuvastatină 10 mg a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 20 mg (diferență 17,5%, p < 0,001).

Un studiu clinic randomizat, cu durata de 6 săptămâni, a fost conceput pentru a investiga eficacitatea și siguranța rosuvastatinei 40 mg în monoterapie sau în asociere cu ezetimib 10 mg la pacienții cu risc crescut de boală coronariană (n = 469). La semnificativ mai mulți pacienți tratați cu rosuvastatină/ezetimib, comparativ cu cei care au utilizat rosuvastatină în monoterapie, s-a atins criteriul principal final de evaluare ATP III LDL colesterol (< 100 mg/dl, 94,0% față de 79,1%, p < 0,001), precum și criteriul de evaluare opțional LDL colesterol (< 70 mg/dl) la pacienții cu risc foarte crescut (79,6% față de 35,0%, p < 0,001). Combinația în doză fixă de rosuvastatină/ezetimib a redus LDL colesterolul semnificativ mai mult decât rosuvastatina (-69,8% comparativ cu -57,1%, p < 0,001). Alte componente ale profilului lipidic/lipoproteinic au fost, de asemenea, semnificativ (p < 0,001) îmbunătățite în cazul utilizării de rosuvastatină/ezetimib.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Co-Roswera la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rosuvastatină

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină se ating după 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

Rosuvastatina este captată extensiv de ficat, care este principalul loc de sinteză a colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul aparent de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Rosuvastatina este metabolizată limitat (de aproximativ 10%). Studiile *in vitro* asupra metabolizării, în care s-au folosit hepatocite umane, au arătat că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea dependentă de citocromul P450. Principala izoenzimă implicată a fost CYP2C9, iar izoenzimele 2C19, 3A4 și 2D6 au fost implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt N-desmetil- și lacton-metaboliții. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce metabolitul lactonă este considerat inactiv clinic. Rosuvastatina este responsabilă de inhibarea activității a mai mult de 90% din HMG-CoA reductaza circulantă.

Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în materiile fecale (constând în substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul este excretată prin urină. Aproximativ 5% este excretată nemodificată prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea unor doze mai mari. Media geometrică a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%). Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, captarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest sistem de transport este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate/non-liniaritate

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza administrată. Administrarea mai multor doze zilnice nu este urmată de modificări ale parametrilor farmacocinetici.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstă și sex

Nu s-a constatat nicio modificare semnificativă clinic legată de vârstă sau de sex, în ceea ce privește farmacocinetica rosuvastatinei la adulți. Farmacocinetica rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similară celei a voluntarilor tineri (vezi "Copii și adolescenți", de mai jos).

Rasă

Studii de farmacocinetică au aratat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} la pacienții asiatici (Japonia, China, Filipine, Vietnam și Coreea), comparativ cu pacienții de rasă albă; populațiile asiatice-indiene prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor medii ale ASC și C_{max} . O analiză populațională de farmacocinetică la pacienții de rasă albă și neagră nu a arătat diferențe clinic relevante ale parametrilor farmacocinetici.

Insuficiență renală

Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade ale insuficienței renale, insuficiența renală ușoară până la moderată nu influențează concentrația plasmatică a rosuvastatinei sau a metabolitului său N-desmetil. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) au prezentat o concentrație plasmatică de rosuvastatină de 3 ori mai mare și o concentrație plasmatică a metabolitului N-desmetil de 9 ori mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice ale rosuvastatinei, la starea de echilibru, la pacienții care efectuează hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari, comparativ cu voluntarii sănătoși.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu efectuat la pacienți cu diferite grade de afectare hepatică, nu s-a evidențiat creșterea expunerii la rosuvastatină la pacienții cu un scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 pacienți cu scoruri Child-Pugh de 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină de cel puțin de 2 ori mai mare, comparativ cu pacienții care prezentau scoruri Child-Pugh mai mici. Nu au fost studiați pacienți cu scoruri Child-Pugh mai mari de 9.

Polimorfism genetic

Disponerea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică mai mică.

Copii și adolescenți

Două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, cu vârsta de 10 ani până la 17 ani sau 6 ani până la 17 ani (în total, 214 pacienți), au demonstrat că valoarea concentrației plasmatice la copii și adolescenți este comparabilă sau mai mică decât la pacienții adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost previzibilă în ceea ce privește doza și timpul, pentru o perioadă de 2 ani.

Ezetimib

Absorbție

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic (ezetimib-glucuronoconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronoconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului, atunci când acesta a fost administrat sub formă de comprimate de 10 mg. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

La om, ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat sunt legate în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Ezetimibul este metabolizat, în primul rând, la nivelul intestinului subțire și în ficat, prin glucuronoconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat o metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat, constituind aproximativ 10-20% și, respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

După administrarea orală de ezetimib- ^{14}C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în urină,

de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au mai fost valori de radioactivitate detectabile în plasmă.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ezetimibului este similară la copii și adolescenți (≥ 6 ani) și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru copii cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică în ceea ce privește pacienții copii și adolescenți include pacienții cu HHoF, HHef sau sitosterolemie.

Vârstnici

La vârstnici (≥ 65 ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, ASC medie a ezetimibului total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu cu durată de 14 zile în cadrul căruia s-au administrat doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie a ezetimibului total a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă ($n=8$; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 m²), ASC medie a ezetimibului total a crescut de aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși ($n=9$). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

În acest studiu, un pacient inclus suplimentar (pacient post-transplant renal tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la doza de ezetimib.

Sex

La femei, concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt ușor mai mari (aproximativ 20%), față de bărbați. Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate cu ezetimib. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rosuvastatină

Datele preclinice din studiile convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate după doze repetate, de genotoxicitate și potențial carcinogen nu au arătat nici un risc deosebit pentru om. Nu au fost evaluate testele specifice asupra hERG. Reacțiile adverse care nu au apărut în studiile clinice, însă au fost prezente la animale la administrarea unor doze similare celor recomandate au fost următoarele: în studiile de toxicitate la doze repetate s-au produs modificări histopatologice hepatice, probabil determinate de acțiunea farmacologică a rosuvastatinei la șoarece, șobolan și, în mai mică măsură, la nivelul veziculei biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la maimuțe și câini, la doze crescute, a fost observată toxicitate testiculară. Într-un studiu efectuat la șobolan, pre- și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, ținând cont de dimensiunile, greutatea

fetuşilor şi supravieţuirea puilor reduse. Aceste efecte au fost observate la doze toxice pentru mame, la o expunere sistemică de câteva ori mai mare decât nivelul terapeutic de expunere sistemică.

Ezetimib

Studiile cu privire la toxicitatea cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe ţintă pentru efecte toxice. La câinii trataţi timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi) concentraţiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Cu toate acestea, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi nu a fost observată creşterea incidenţei litiazei biliare sau alte efecte hepatobiliare. Semnificaţia acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

În studiile în care s-a administrat asocierea de ezetimib şi statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacţiunilor farmacocinetice şi farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacţiuni. Miopatiile au apărut la şobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine şi de 500 la 2 000 de ori valoarea ASC pentru metaboliţii activi).

Într-o serie de teste *in vivo* şi *in vitro*, ezetimibul, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potenţial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenităţii ezetimibului au fost negative.

Ezetimibul nu a avut efect asupra fertilităţii la masculii sau femelele de şobolan şi nici nu s-a demonstrat că prezintă efect teratogen la şobolan sau iepure; de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera feto-placentară la femelele gestante de şobolan şi iepure cărora li s-au administrat doze repetate de 1 000 mg/kg/zi.

Administrarea concomitentă de ezetimib şi statine nu a fost teratogenă la şobolani. În cazul administrării la iepuroaicele gestante, au fost observate un număr mic de deformări scheletice (vertebre toracice şi caudale fuzionate, număr redus de vertebre caudale). Administrarea concomitentă de ezetimib cu lovastatină a determinat efecte embriofetale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:

Celuloză microcristalină (E460)

Lactoză

Manitol (E421)

Crospovidonă tip A

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu (E470b)

Povidonă K30

Laurilsulfat de sodiu (E487)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Oxid galben de fer (E172) - numai pentru 10 mg/10 mg și 15 mg/10 mg
Oxid roșu de fer (E172) - numai pentru 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg și 40 mg/10 mg
Oxid negru de fer (E172) - numai pentru 40 mg/10 mg.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (din OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15744/2024/01-09

15745/2024/01-09

15746/2024/01-09

15747/2024/01-09

15748/2024/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2019

Reînnoirea autorizației: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024