

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TWICOR 5 mg/10 mg comprimate filmate

TWICOR 10 mg/10 mg comprimate filmate

TWICOR 20 mg/10 mg comprimate filmate

TWICOR 40 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TWICOR 5 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 5 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

TWICOR 10 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

TWICOR 20 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

TWICOR 40 mg/10 mg comprimate filmate: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 40 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

TWICOR 5 mg/10 mg comprimate filmate: Comprimat filmat cu formă oblongă și culoare roz, cu o lungime de 13 mm și o lățime de 8 mm, marcat cu „LL” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

TWICOR 10 mg/10 mg comprimate filmate: Comprimat filmat cu formă rotundă și culoare roz, având un diametru de 10,1 mm, marcat cu “AL” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

TWICOR 20 mg/10 mg comprimate filmate: Comprimat filmat cu formă rotundă și culoare roz, având un diametru de 10,7 mm și neted pe ambele fețe.

TWICOR 40 mg/10 mg comprimate filmate: Comprimat filmat cu formă ovală și culoare roz, cu o lungime de 13 mm și o lățime de 11 mm, marcat cu „L7” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Hipercolesterolemie

TWICOR este indicat ca adjuvant la regimul alimentar în tratamentul hipercolesterolemiei primare, în calitate de terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu substanțele active individuale administrate concomitent în doze similare cu cele utilizate în combinația în doză fixă, însă ca medicamente separate.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant corespunzător și trebuie să continue acest regim pe parcursul tratamentului cu TWICOR.

TWICOR poate fi administrat în doze de 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg până la 20 mg/10 mg sau 40 mg/10 mg. Doza recomandată este un comprimat filmat cu concentrația stabilită pe zi, cu sau fără alimente.

TWICOR nu este adecvat pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată numai cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu valorile țintă ale lipidemiei, cu scopul recomandat al terapiei și cu răspunsul clinic al pacientului. În cazurile în care este necesar, poate fi efectuată o ajustare a dozei după 4 săptămâni.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea TWICOR la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

#### *Utilizarea la vârstnici*

La pacienții cu vârsta >70 ani se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată numai cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară.

Doza inițială recomandată de rosuvastatină este 5 mg la pacienți cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei <60 ml/min). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată doar cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

Utilizarea TWICOR 40 mg/10 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată (vezi pct. 4.3).

Utilizarea TWICOR la pacienți cu insuficiență renală severă este contraindicată pentru toate dozele (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh 5-6). Tratamentul cu TWICOR nu este recomandat la pacienții cu disfuncție hepatică moderată (scor Child Pugh 7-9) sau severă (scor Child Pugh >9) (vezi pct. 4.4 și 5.2). TWICOR este contraindicat la pacienți cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

### *Rasă*

La subiecții asiatici a fost observată expunerea sistemică crescută la rosuvastatină (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienți de origine asiatică, doza inițială recomandată este de 5 mg rosuvastatină. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată numai cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

TWICOR 40 mg/10 mg este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Polimorfisme genetice*

Sunt cunoscute tipuri specifice de polimorfisme genetice (genotipurile SLCO1B1 [OATP1B1] c.521CC și ABCG2 [BCRP] c.421AA) care pot duce la expunere crescută la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză zilnică mai mică de TWICOR.

### *Doze la pacienți cu factori predispozanți pentru miopatie*

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este 5 mg rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru administrarea ca terapie inițială. Inițierea tratamentului trebuie efectuată numai cu substanțele mono-componente, iar după stabilirea dozelor corespunzătoare se poate realiza trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

TWICOR 40 mg/10 mg este contraindicat la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).

### *Terapie concomitentă*

Rosuvastatina este un substrat al unor proteine transportoare variate (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (care include rabdomioliza) este crescut în cazul în care TWICOR este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot determina creșterea concentrației plasmatice a rosuvastatinei ca urmare a interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporina și anumiți inhibitori de protează, care includ ritonavir în combinație cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5).

Ori de câte ori este posibil, trebuie avută în vedere administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu TWICOR. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu TWICOR nu poate fi evitată, beneficiul și riscul tratamentului concomitent și ajustările dozei de rosuvastatină trebuie atent evaluate (vezi pct. 4.5).

### *Administrarea concomitentă cu chelatori ai acizilor biliari*

TWICOR trebuie administrat fie cu  $\geq 2$  ore înainte, fie la  $\geq 4$  ore după administrarea unui chelator al acizilor biliari (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

TWICOR trebuie administrat zilnic, o dată pe zi, la același moment al zilei, cu sau fără alimente.

Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de apă.

### 4.3 Contraindicații

TWICOR este contraindicat

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu hepatopatie activă, inclusiv la cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor hepatice și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor, de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4).
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeii de vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 5.2).
- la pacienții cu miopatie (vezi pct. 4.4).
- la pacienți tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5).
- la pacienții care primesc concomitent o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5)

TWICOR 40 mg/10 mg comprimate filmate este contraindicat la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- hipotiroidism
- istoric personal sau familial de afecțiuni musculare ereditare
- istoric anterior de toxicitate musculară cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei sau fibrat
- consum de alcool în exces
- situații în care poate apărea o creștere a nivelurilor plasmaticice
- pacienți asiatici
- utilizarea concomitentă de fibrați (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Efecte la nivelul mușchilor scheletici

La pacienții tratați cu rosuvastatină în orice doză și în special cu doze >20 mg, au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, de exemplu mialgie, miopatie și rareori rabdomioliză au fost raportate. Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rata de raportare a rabdomiolizei asociate cu utilizarea de rosuvastatină după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg.

Din experiența acumulată cu ezetimib după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în cazul în care ezetimib a fost administrat în monoterapie și foarte rar în cazul asocierii ezetimib cu alți agenți despre care se cunoaște că prezintă un risc crescut de rabdomioliză. În cazul în care miopatia este suspicionată pe baza simptomelor musculare sau este confirmată de un nivel al creatinkinazei (CK) > 5 ori LSVN, trebuie întrerupt imediat tratamentul luat de pacient concomitent cu ezetimib, cu orice statină și cu oricare dintre aceste medicamente despre care se cunoaște că prezintă un risc crescut de rabdomioliză. Toți pacienții la care se inițiază tratamentul trebuie informați cu privire la riscul de miopatie și vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

#### Evaluarea creatinkinazei

Nivelul plasmatic al creatinkinazei (CK) nu trebuie determinat după exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze alternative plauzibile pentru creșterea CK, deoarece aceasta poate influența interpretarea rezultatelor.

Dacă nivelurile CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ), trebuie efectuat un test de confirmare în termen de 5-7 zile. Dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK  $> 5 \times \text{LSVN}$ , tratamentul nu trebuie inițiat.

#### Înainte de inițierea tratamentului

TWICOR, la fel ca alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, trebuie prescris cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- istoric personal sau familial de afecțiuni musculare ereditare
- istoric anterior de toxicitate musculară cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei sau fibrat
- consum în exces de alcool
- vârstă  $>70$  de ani
- situații în care poate apărea o creștere a nivelurilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă de fibrați.

La acești pacienți, riscul tratamentului trebuie luat în considerare în raport cu posibilul beneficiu și se recomandă monitorizarea clinică. Dacă nivelurile CK sunt semnificativ crescute la momentul inițial ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ), tratamentul nu trebuie inițiat.

#### În timpul tratamentului

Pacienții trebuie rugați să raporteze imediat durerea musculară, slăbiciunea sau crampele musculare inexplicabile, în special dacă sunt asociate cu stare generală de rău sau febră. Nivelurile CK trebuie determinate la acești pacienți. Terapia trebuie întreruptă dacă nivelurile CK sunt semnificativ crescute ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) sau dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic (chiar dacă nivelurile CK sunt  $< 5 \times \text{LSVN}$ ). Monitorizarea de rutină a nivelurilor CK la pacienții asimptomatici nu este justificată.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrozantă mediată imun (IMNM) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. IMNM este caracterizată clinic prin slăbiciune musculară proximală și creșterea creatin kinazei serice, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine. În studiile clinice nu au existat dovezi ale creșterii efectelor asupra mușchilor scheletici la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și terapie concomitentă. Cu toate acestea, s-a observat o creștere a incidenței miozitei și miopatiei la pacienții care primesc alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu derivați ai acidului fibric care includ gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori de protează și antibiotice macrolide. Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu anumiți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Prin urmare, nu se recomandă asocierea dintre TWICOR și gemfibrozil. Beneficiul modificărilor suplimentare ale nivelurilor lipidice prin utilizarea combinată a TWICOR cu fibrați sau niacină trebuie evaluat cu atenție în raport cu riscurile potențiale ale unor astfel de combinații.

TWICOR cu doza de 40 mg de rosuvastatină este contraindicat în cazul utilizării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.5).

TWICOR nu trebuie utilizat la niciun pacient cu o afecțiune acută, gravă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la dezvoltarea insuficienței renale secundare rabdomiolizei (de exemplu, sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe; sau convulsii fără control terapeutic adecvat).

#### Efecte hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor (de  $\geq 3$  ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]).

Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rosuvastatină. Administrarea rosuvastatinei trebuie întreruptă sau doza trebuie redusă dacă valorile transaminazelor serice depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale. Rata de raportare a reacțiilor adverse hepatice grave (constând în principal în creșterea transaminazelor hepatice) în utilizarea după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinată de hipotiroidism sau sindrom nefrotic, afecțiunea preexistentă trebuie tratată înainte de inițierea tratamentului cu TWICOR.

Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă, TWICOR nu este recomandat acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Boala hepatică și consumul de alcool etilic

TWICOR trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool și/sau au un istoric de boală hepatică.

#### Efecte renale

La pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în special cele de 40 mg, a fost observată apariția proteinuriei, detectată prin testarea rapidă (dipstick), în principal de etiologie tubulară, în majoritatea cazurilor cu caracter tranzitoriu sau intermitent. Nu s-a demonstrat că proteinuria are valoare predictivă pentru nefropatia acută sau progresivă (vezi pct. 4.8).

Rata de raportare a reacțiilor adverse renale grave în utilizarea după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg rosuvastatină. O evaluare a funcției renale trebuie luată în considerare în timpul monitorizării de rutină a pacienților tratați cu o doză de 40 mg rosuvastatină

#### Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, care includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Când se efectuează prescripția, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și monitorizați îndeaproape. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea Twicor trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Twicor, cum sunt SSJ sau sindrom DRESS, tratamentul cu Twicor nu mai trebuie reluat niciodată la acest pacient.

#### Acid fusidic

TWICOR nu trebuie administrat concomitent cu formulări farmaceutice sistemice ale acidului fusidic sau în interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții în cazul cărora utilizarea acidului fusidic cu administrare sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-a administrat acid fusidic în combinație cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptom de slăbiciune musculară, dureri musculare sau sensibilitate musculară.

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

În situații excepționale, în care este necesară utilizarea prelungită a tratamentului cu acid fusidic administrat sistemic, de exemplu în infecții severe, necesitatea administrării concomitente de TWICOR și acid fusidic trebuie analizată în mod individualizat, de la caz la caz și sub supraveghere medicală strictă.

#### Inhibitori de protează

La subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Trebuie analizate atât beneficiile scăderii lipidemiei prin utilizarea de TWICOR la pacienții cu infecție HIV care primesc

tratament cu inhibitori de protează, cât și posibilitatea de a prezenta concentrații plasmatiche crescute de rosuvastatină la inițierea și creșterea progresivă a dozelor de rosuvastatină la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât în condițiile ajustării dozei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimib în asociere cu fibrați nu au fost stabilite.

La un pacient în tratament cu TWICOR și fenofibrat cu suspiciune de colelitiază, sunt indicate investigații pentru vezica biliară, iar tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 4.8).

TWICOR cu doza de 40 mg de rosuvastatină este contraindicat în cazul utilizării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Anticoagulante

Dacă TWICOR este asociat cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, valorile indicelui INR (International Normalised Ratio, raportul normalizat internațional) trebuie monitorizate în mod adecvat (vezi pct. 4.5).

#### Ciclosporină

Vezi pct. 4.3 și 4.5.

#### Rasă

Studiile privind farmacocinetica rosuvastatinei arată o creștere a expunerii în cazul subiecților asiatici comparativ cu subiecți caucazieni (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Pneumopatie interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de pneumopatie interstițială la administrarea unora dintre statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient prezintă pneumopatie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

#### Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele, ca și clasă farmacoterapeutică, determină creșterea valorilor glicemiei și că, în cazul unor pacienți cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, este posibil să determine apariția unor valori ale hiperglicemiei pentru care este adecvată aplicarea măsurilor standard de îngrijire a diabetului. Acest risc, totuși, este surclasat de reducerea riscului vascular prin administrarea statinelor și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie a jeun cu valori de la 5,6 până la 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și pe baza testelor biochimice, în conformitate cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența generală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% la rosuvastatină și de 2,3% la placebo, în special la pacienții cu valori ale glicemiei a jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l.

#### Miastenia gravis

În puține cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară, preexistentă (vezi pct. 4.8). Administrarea TWICOR trebuie întreruptă în caz de agravare a simptomelor. Au fost raportate recidive la (re)administrarea aceleiași statine sau a uneia diferite.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea rosuvastatină/ezetimib la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite, prin urmare, utilizarea sa nu este recomandată la această grupă de vârstă.

#### Excipient:

Acest medicament 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**

#### Contraindicații

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost în medie de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntari sănătoși (vezi Tabel 1). Administrarea concomitentă nu a influențat concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei.

Administrarea concomitentă a TWICOR cu ciclosporină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu efectuat la opt pacienți în perioada post-transplant renal, prezentând valori ale clearance-ului creatininei > 50 ml/min și aflându-se în tratament cu o doză stabilă de ciclosporină, administrarea unei singure doze de ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 3,4 ori (de la 2,3 la 7,9 ori) a valorii medii a ASC pentru ezetimib total, comparativ cu subiecți sănătoși din grupul martor, cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie, dintr-un alt studiu (n = 17). Într-un studiu diferit, un pacient cu transplant renal și insuficiență renală severă, cărui i s-a administrat ciclosporină și numeroase alte medicamente, a demonstrat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimib total comparativ cu grupul martor concomitent cărui i s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu cu design încrucișat, desfășurat pe parcursul a două perioade la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile și a unei doze unice de 100 mg de ciclosporină în Ziua 7 determinat o creștere medie cu 15% a ASC pentru ciclosporină (interval cuprins între o scădere de 10% și o creștere de 51 %) comparativ cu o singură doză de 100 mg ciclosporină în monoterapie. Nu a fost efectuat un studiu controlat privind efectul ezetimib administrat concomitent asupra expunerii la ciclosporină în cazul pacienților cu transplant renal.

#### Fibrați:

Doza de 40 mg rosuvastatină este contraindicată în cazul utilizării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4)

#### Administrări concomitente nerecomandate

##### Inhibitori de protează:

Cu toate că mecanismul exact al interacțiunii medicamentoase nu este cunoscut, este posibil ca administrarea concomitentă a inhibitorului de protează să determine creșterea puternică a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu farmacocinetic, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină cu un medicament care combină doi inhibitori de protează în doză fixă (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori a ASC pentru rosuvastatină și respectiv de șapte ori pentru  $C_{max}$ . Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi avută în vedere după o analiză atentă a ajustărilor dozei de rosuvastatină, bazată pe creșterea estimată a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și Tabelul 1 de la pct. 4.5). Medicamentul cu doze fixe combinate nu este adecvat ca terapie inițială. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuată numai cu medicamente mono-componente și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă trecerea la combinația în doză fixă de concentrație adecvată.

##### Inhibitori de proteine transportoare:

Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare, incluzând transportorul de captare hepatocitar OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Este posibil ca administrarea concomitentă de TWICOR cu medicamente inhibitoare ale acestor proteine transportoare să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină, precum și creșterea riscului de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și Tabelul 1 de la pct. 4.5).

#### Gemfibrozil și alte medicamente antihiperlipemice:

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o creștere de două ori a valorilor  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a determinat creșterea modestă a concentrațiilor totale de ezetimib (de aproximativ 1,5 și, respectiv, 1,7 ori).

Pe baza datelor provenite din studii privind interacțiuni medicamentoase specifice, nu se preconizează nicio interacțiune farmacocinetică relevantă între rosuvastatină și fenofibrat, cu toate acestea este posibil să se manifeste o interacțiune farmacodinamică.

Gemfibrozil, fenofibrat și alți fibrați, precum și dozele hipolipemice (> sau egale cu 1 g/zi) de niacină (acid nicotinic) cresc riscul de miopatie atunci când sunt administrate concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei, probabil deoarece aceștia pot produce miopatie atunci când sunt administrați individual. TWICOR în doza de 40 mg de rosuvastatină este contraindicat în cazul utilizării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4). Acești pacienți trebuie, de asemenea, să înceapă tratamentul cu doza de 5 mg. În cazul pacienților cărora li se administrează fenofibrat și ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitază și afecțiuni ale colecistului (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă se suspectează colelitiază la un pacient care primește ezetimib și fenofibrat, este indicată efectuarea unor investigații la nivelul colecistului, iar această terapie trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8). Administrarea concomitentă de ezetimib cu alți fibrați nu a fost studiată. Este posibil ca fibrații să determine creșterea excreției de colesterol în secreția biliară, ceea ce duce la colelitiază. În studiile la animale, ezetimib a determinat uneori creșterea colesterolului în secreția biliară de la nivelul colecistului, însă nu la toate speciile de animale (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 prin administrarea concomitentă a acidului fusidic cu utilizare sistemică și a statinelor. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică sau farmacocinetică, fie ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-a administrat această asociere.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic administrat sistemic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata administrării acidului fusidic. Vezi și pct. 4.4.

#### Alte interacțiuni

##### Antiacide:

Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu antiacide formulate ca suspensie care conține hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o scădere a concentrației plasmatice a rosuvastatinei cu aproximativ 50%. Acest efect a fost atenuat în cazul administrării medicamentului antiacid la 2 ore după rosuvastatină. Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată.

Administrarea concomitentă a unui antiacid a determinat scăderea ratei de absorbție a ezetimib, însă nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimib. Această rată scăzută de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

##### Eritromicină:

Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu eritromicină a determinat o scădere cu 20% a  $ASC_{0-1}$  și o scădere cu 30% a  $C_{max}$  pentru rosuvastatină. Această interacțiune medicamentoasă poate fi determinată de creșterea motilității intestinale cauzată de eritromicină.

##### Enzime ale citocromului P450:

Rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* arată că rosuvastatina nu este nici un inhibitor și nici un inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu se preconizează apariția unor interacțiuni medicamentoase care rezultă din metabolizarea

mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni clinic relevante între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4). În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu induce enzime metabolizante ale citocromului P450. Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamente cunoscute a fi metabolizate de către citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază.

#### Antagoniști ai vitaminei K:

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea progresivă a dozei de rosuvastatină la pacienții tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu warfarină sau un alt anticoagulant cumarinic) poate determina o creștere a indicelui INR. Întreruperea tratamentului sau scăderea progresivă a dozei de rosuvastatină poate determina diminuarea indicelui INR. În astfel de situații, este de dorit monitorizarea adecvată a indicelui INR.

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a exercitat niciun efect asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină în cadrul unui studiu efectuat la doisprezece adulți sănătoși de sex masculin. Cu toate acestea, au existat rapoarte elaborate după punerea pe piață a medicamentului privind creșterea indicelui INR la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib asociat cu warfarină sau fluindionă. Dacă se asociază TWICOR la warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, indicele INR trebuie monitorizat în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

#### Contraceptive orale/terapie de substituție hormonală (TSH):

Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu un contraceptiv oral a determinat o creștere a valorilor ASC pentru etinilestradiol și norgestrel cu 26% și respectiv 34%. Aceste concentrații plasmatice crescute trebuie avute în vedere la selectarea dozelor de contraceptive orale. Nu există date farmacocinetice disponibile la subiecții care iau concomitent rosuvastatină și TSH și, prin urmare, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, combinația a fost utilizată pe scară largă la femei în cadrul studiilor clinice și a fost bine tolerată.

În studiile clinice privind interacțiuni medicamentoase, ezetimib nu a exercitat niciun efect asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel).

#### Colestiramină:

Administrarea concomitentă a colestiraminei a determinat scăderea cu aproximativ 55% a valorilor ASC pentru ezetimib total (ezetimib + ezetimib glucuronid). Scăderea progresivă a valorilor colesterolului din lipoproteinele cu densitate scăzută (colesterol LDL) datorată asocierii ezetimibului la colestiramină poate fi minimalizată prin această interacțiune (vezi pct. 4.2).

#### Statine:

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative în cazul administrării concomitente a ezetimib cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

#### 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 deteriorarea funcției renale, creșterea nivelului plasmatic al CK și rabdomioliză.

#### Alte medicamente:

Pe baza datelor provenite din studii privind interacțiuni medicamentoase specifice, nu se preconizează apariția niciunei interacțiuni clinic relevante între rosuvastatină și digoxină.

În studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase, ezetimib nu a exercitat niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfan, digoxinei, glipizidei, tolbutamidei sau midazolam, pe parcursul administrării concomitente. Cimetidina, administrată concomitent cu ezetimib, nu a exercitat niciun efect asupra biodisponibilității ezetimib.

**Interacțiuni medicamentoase care necesită ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi și tabelul de mai jos):**

Dozele trebuie ajustate în cazul în care este necesară administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu alte medicamente cunoscute a determina creșterea expunerii la rosuvastatină. Administrarea se inițiază cu o doză de rosuvastatină de 5 mg o dată pe zi, în cazul în care creșterea preconizată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori mai mare sau peste. Doza zilnică maximă trebuie ajustată astfel încât expunerea preconizată la rosuvastatină să nu depășească ipotetic expunerea la o doză zilnică de 40 mg rosuvastatină administrată fără medicamente cu care să interacționeze, de exemplu o doză de 20 mg rosuvastatină cu gemfibrozil (creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg rosuvastatină cu combinația atazanavir/ritonavir (creștere de 3,1 ori).

Dacă se observă că medicamentul crește ASC pentru rosuvastatină cu mai puțin de 2 ori, nu este necesară scăderea dozei inițiale, dar se recomandă prudență dacă se crește doza de rosuvastatină peste 20 mg.

**Tabel 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordinea descrescătoare a importanței) din studiile clinice publicate**

<b>Creștere de 2 ori sau mai mare de 2 ori a ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Doza medicamentului din schema de tratament cu care interacționează</b>	<b>Doza de rosuvastatină din schema de tratament</b>	<b>Modificarea ASC* pentru rosuvastatină</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi, 15 zile	10 mg, doză unică	↑ de 7,4 ori
Ciclosporină 75 mg de două ori pe zi până la 200 mg de două ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	↑ de 7,1 ori
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi, 5 zile	5 mg, doză unică	↑ de 5,2 ori
Regorafenib 160 mg o dată pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	↑ de 3,8 ori
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↑ de 3,1 ori
Roxadustat 200 mg o dată la două zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,9 ori
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,8 ori
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	↑ de 2,7 ori
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg o dată pe zi/dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	↑ de 2,6 ori
Momelotinib, 200 mg, o dată pe zi, 6 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,7 ori
Ticagrelor, 90 mg de două ori pe zi, 2 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,6 ori
Teriflunomidă, Leflunomidă	Nu este disponibilă doza din schema de tratament	↑ de 2,5 ori
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,3 ori
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 2,2 ori
Capmatinib 400 mg de două ori pe zi	10 mg, doză unică	↑ de 2,1 ori
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 2,1 ori
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la 24 ore	20 mg, doză unică	↑ de 2 ori
Fostamatnib 100 mg de două ori pe zi	20 mg, doză unică	↑ de 2 ori

<b>Creșterea de 2 ori sau mai mare de 2 ori a ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Doza medicamentului din schema de tratament cu care interacționează</b>	<b>Doza de rosuvastatină din schema de tratament</b>	<b>Modificarea ASC* pentru rosuvastatină</b>
Tafamidis 61 mg de două ori pe zi în zilele 1 și 2, urmat de o dată pe zi în zilele 3 până la 9	10 mg, doză unică	↑ de 2 ori
<b>Creșterea mai mică de 2 ori a ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Doza medicamentului din schema de tratament cu care interacționează</b>	<b>Doza de rosuvastatină din schema de tratament</b>	<b>Modificarea ASC* pentru rosuvastatină</b>
Febuxostat 120 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	↑ de 1,9 ori
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↑ de 1,9 ori
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,6 ori
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 1,5 ori
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,4 ori
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibil	↑ de 1,4 ori
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,4 ori**
<b>Scăderea ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Doza medicamentului din schema de tratament cu care interacționează</b>	<b>Doza de rosuvastatină din schema de tratament</b>	<b>Modificarea ASC* pentru rosuvastatină</b>
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↓ cu 20%
Baicalină 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	↓ cu 47%
<p>*Datele prezentate sub formă de modificare de x-ori reprezintă un simplu raport între administrarea concomitentă și administrarea de rosuvastatină în monoterapie. Datele prezentate sub formă de modificare procentuală % reprezintă diferența % în raport cu rosuvastatina administrată în monoterapie. Creșterea este indicată sub formă de “↑”, scăderea ca “↓”</p> <p>**Au fost efectuate mai multe studii privind interacțiunile, cu diferite doze de rosuvastatină, tabelul prezentând cel mai semnificativ raport.</p>		

Următoarele medicamente/combinații nu au avut un efect clinic semnificativ asupra raportului ASC pentru rosuvastatină în cazul administrării concomitente:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile; Fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, 7 zile; Fluconazol 200 mg o dată pe zi, 11 zile; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 8 zile; Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, 7 zile; Rifampină 450 mg o dată pe zi, 7 zile; Silimarina 140 mg de trei ori pe zi, 5 zile.

#### Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

TWICOR este contraindicat în sarcină și alăptare.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate.

## Sarcina

### *Rosuvastatină:*

Întrucât colesterolul și alte produse ale biosintezei colesterolului sunt esențiale pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial de inhibare a HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale prezintă dovezi limitate privind efectele toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă devine gravidă în timpul utilizării TWICOR, tratamentul trebuie imediat întrerupt.

### *Ezetimib:*

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

## Alăptarea

### *Rosuvastatină:*

Date limitate din rapoartele publicate indică faptul că rosuvastatina este prezentă în laptele uman. Rosuvastatina se excretă în laptele femelelor de șobolan. Din cauza mecanismului de acțiune al rosuvastatinei, există un risc potențial de reacții adverse la sugar. Rosuvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

### *Ezetimib:*

Studiile la șobolan au evidențiat că ezetimib se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă ezetimib se excretă în laptele uman.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date din studii clinice privind efectele ezetimib asupra fertilității la om. Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolanii masculi sau femele, rosuvastatina administrată în doze mai mari a demonstrat toxicitate testiculară la maimuță și câine (vezi pct. 5.3).

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

TWICOR nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu au fost efectuate studii care să determine efectul rosuvastatinei și/sau ezetimib asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie avut în vedere faptul că este posibil să apară amețeală în timpul tratamentului.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate la administrarea rosuvastatinei sunt în general ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții cărora li s-a administrat rosuvastatină au fost retrași din studiu ca urmare a reacțiilor adverse.

În studiile clinice cu durată de maximum 112 săptămâni, ezetimib 10 mg zilnic a fost administrat în monoterapie la 2396 pacienți sau în asociere cu o statină la 11308 pacienți sau cu fenofibrat la 185 de pacienți. Reacțiile adverse au fost, de regulă, ușoare și tranzitorii. Incidența totală a efectelor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod asemănător, rata de întrerupere a tratamentului ca urmare a evenimentelor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Conform datelor disponibile, în cadrul studiilor clinice, un număr de 1200 de pacienți au utilizat rosuvastatină în combinație cu ezetimib. După cum s-a raportat în literatura de specialitate publicată, cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratamentul cu rosuvastatină în combinație cu ezetimib la pacienți cu hipercolesterolemie sunt creșterea valorilor transaminazelor hepatice, tulburări gastrointestinale și durere musculară. Acestea sunt efecte nedorite cunoscute ale substanțelor active. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib, din perspectiva reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); Foarte rare ( $< 1/10000$ ); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			trombocitopenie <sup>2</sup>		trombocitopenie <sup>5</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar			reacții de hipersensibilitate, includ angioedemul <sup>2</sup>		hipersensibilitate (include erupția cutanată tranzitorie, urticaria, anafilaxia și angioedemul) <sup>5</sup>
Tulburări endocrine	diabet zaharat <sup>1,2</sup>				
Tulburări metabolice și de nutriție		apetit alimentar scăzut <sup>3</sup>			
Tulburări psihice					depresie <sup>2,5</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee <sup>2,4</sup> , amețeală <sup>2</sup>	parestezii <sup>4</sup>		polineuropatie <sup>2</sup> , amnezie <sup>2</sup>	neuropatie periferică <sup>2</sup> , tulburări de somn (incluzând insomnie și coșmaruri) <sup>2</sup> , amețeală <sup>5</sup> , parestezie <sup>5</sup> , miastenia gravis
Tulburări oculare					miastenie oculară <sup>2</sup>
Tulburări vasculare		acces de hiperemie însoțit de valuri de căldură <sup>3</sup> ; hipertensiune arterială <sup>3</sup>			

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		tuse <sup>3</sup>			tuse <sup>2</sup> , dispnee <sup>2,5</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	constipație <sup>2</sup> , greață <sup>2</sup> , dureri abdominale <sup>2,3</sup> , diaree <sup>3</sup> , flatulență <sup>3</sup>	dispepsie <sup>3</sup> ; boală de reflux gastro-esofagian <sup>3</sup> ; greață <sup>3</sup> ; xerostomie <sup>4</sup> ; gastrită	pancreatită <sup>2</sup>		diaree <sup>2</sup> ; pancreatită <sup>5</sup> ; constipație <sup>5</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			valori crescute ale transaminazelor hepatice <sup>2</sup>	icter <sup>2</sup> , hepatită <sup>2</sup>	hepatită <sup>5</sup> , colelitiază <sup>5</sup> , colecistită <sup>5</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		prurit <sup>2,4</sup> , erupție cutanată tranzitorie <sup>2,4</sup> , urticarie <sup>2,4</sup>			sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , eritem multiform <sup>5</sup> , reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	mialgie <sup>2,4</sup>	artralgie <sup>3</sup> ; spasme musculare <sup>3</sup> ; cervicalgie <sup>3</sup> ; dorsalgie <sup>4</sup> ; astenie musculară <sup>4</sup> ; durere la nivelul extremităților <sup>4</sup>	miopatie (include miozită) <sup>2</sup> , rabdomioliză <sup>2</sup> , sindrom asemănător lupusului, ruptură musculară	artralgie <sup>2</sup>	miopatie necrozantă mediată imun <sup>2</sup> , afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori prin rupturi <sup>2</sup> , artralgie <sup>5</sup> , mialgie <sup>5</sup> ; miopatie/rabdomioliză <sup>5</sup> (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări renale și urinare</b>				hematurie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				ginecomastie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	astenie <sup>2</sup> , fatigabilitate <sup>3</sup>	durere toracică <sup>3</sup> , durere <sup>3</sup> , astenie <sup>4</sup> , edem periferic <sup>4</sup>			edem <sup>2</sup> , astenie <sup>5</sup>
<b>Investigații diagnostice</b>	valori crescute ale alanin aminotransferaze	valori crescute ale ALT și/sau AST <sup>3</sup> ; valori			

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	i (ALT) și/sau aspartat aminotransferaze i (AST) <sup>4</sup>	crescute ale creatin fosfokinazei sanguine <sup>3</sup> (CPK); valori crescute ale gama-glutamyl-transferazei <sup>3</sup> ; teste funcționale hepatice cu valori anormale <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, hipertensiune arterială în antecedente) - pentru rosuvastatină.

<sup>2</sup> Profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină, pe baza datelor obținute din studiile clinice și a experienței extinse acumulate după punerea pe piață.

<sup>3</sup> Ezetimib în monoterapie. Reacțiile adverse au fost observate la pacienți cărora li s-a administrat tratament cu ezetimib (N=2396) și cu o incidență mai mare față de placebo (N=1159)

<sup>4</sup> Ezetimib administrat concomitent cu o statină. Reacțiile adverse au fost observate la pacienți cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu o statină (N=11308) și cu o incidență mai mare față de statina administrată în monoterapie (N=9361).

<sup>5</sup> Reacții adverse suplimentare la administrarea ezetimib, raportate în cadrul experienței acumulate după punerea pe piață. Întrucât aceste experiențe adverse au fost identificate prin raportări spontane, frecvențele lor reale nu sunt cunoscute și nu pot fi estimate.

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse la medicament are tendința de a fi dependentă de doză.

**Efecte renale:** Proteinuria, depistată cu ajutorul testului rapid cu substrat impregnat (bandelete de testare) și având origine predominant tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. Migrări ale intensității proteinuriei, de la nicio urmă sau urme fine până la ++ sau mai mult au fost observate la  $<1\%$  dintre pacienți la un moment dat în timpul tratamentului cu 10 și 20 mg și la aproximativ 3% dintre pacienții tratați cu doze de 40 mg. S-a observat o creștere ușoară a migrării de la nicio urmă sau urme fine la + în cazul administrării dozei de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare în mod spontan pe parcursul terapiei continuate. Revizuirea datelor provenite din studiile clinice și experiența acumulată după punerea pe piață până în prezent nu a identificat o asociere cauzală între proteinurie și boala renală acută sau progresivă.

Hematuria a fost observată la pacienți tratați cu rosuvastatină, iar datele din studiile clinice arată că apariția este scăzută.

**Efecte la nivelul mușchilor scheletici:** La pacienți tratați cu rosuvastatină, toate dozele și în special cu doze  $> 20$  mg au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, de exemplu mialgie, miopatie (inclusiv miozită) și, rareori, rabdmioliză însoțită sau neînsoțită de insuficiență renală acută.

La pacienții aflați în tratament cu rosuvastatină a fost observată o creștere a concentrațiilor CK asociată cu doza administrată; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă valorile CK sunt ridicate (de  $> 5$  x LSVN), tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

*Efecte hepatice:* Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, s-a observat o creștere a transaminazelor în funcție de doză la un număr mic de pacienți cărora li s-a administrat rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

*În cazul unor statine au fost raportate următoarele reacții adverse:*

- Disfuncție sexuală
- În mod excepțional, cazuri de pneumopatie interstițială, mai ales în terapia pe termen lung (vezi pct. 4.4)

Ratele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând în principal din valori crescute ale transaminazelor hepatice) sunt mai mari în cazul dozei de 40 mg rosuvastatină.

*Valorile testelor de laborator*

În studiile clinice controlate privind monoterapia, incidența creșterilor clinic semnificative ale valorilor transaminazelor serice (ALT și/sau AST  $\geq 3$  x LSVN, consecutiv) a fost similară pentru ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile privind administrarea concomitentă, incidența a fost 1,3% pentru pacienții cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu o statină și 0,4% pentru pacienții cărora li s-a administrat o statină în monoterapie. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază și au revenit la valoarea inițială după întreruperea tratamentului sau în cazul continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, valori ale CPK  $> 10$  x LSVN au fost raportate la 4 din 1674 (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%) pacienți cărora li s-a administrat ezetimib și o statină față de 4 din 929 (0,4%) pacienți cărora li s-a administrat o statină în monoterapie. Nu s-a observat miopatie sau rabdomioliză asociate cu ezetimib în exces comparativ cu brațul de studiu relevant, controlat cu placebo sau cu statină în monoterapie (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TWICOR la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

*Rosuvastatină:*

Creșterea valorilor creatinkinazei  $> 10$  x LSVN și a simptomelor musculare după exercițiu fizic sau activitate fizică intensă au fost observate mai frecvent în cadrul unui studiu clinic cu durata de 52 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți comparativ cu adulții. În alte privințe, profilul de siguranță a rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți comparativ cu adulții.

*Ezetimib:*

Copii și adolescenți (cu vârsta 6 - 17 ani)

Într-un studiu care a implicat copii (vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani) cu hipercolesterolemie non-familială sau familială heterozigotă (n = 138) au fost observate creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ( $\geq 3$  x LSVN, consecutive) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib, comparativ cu 0% în grupul placebo. Nu au fost observate creșteri ale CPK ( $\geq 10$  x LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

În cadrul unui studiu separat, care a inclus adolescenți (cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 248) au fost observate creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ( $\geq 3$  x LSVN consecutiv) la 3% (4 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul cu simvastatină în monoterapie; aceste cifre au fost 2% (2 pacienți) și respectiv 0% pentru creșterea CPK ( $\geq 10$  x LSVN). Nu au fost raportate

cazuri de miopatie. Aceste studii nu au fost adecvate pentru compararea reacțiilor adverse medicamentoase rare.

#### 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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere.

#### *Ezetimib*

În studiile clinice, administrarea ezetimibului în doză de 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși timp de maximum 14 zile sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de maximum 56 zile, a fost în general bine tolerată. La animale nu s-au observat efecte toxice după administrarea de doze orale unice de 5000 mg/kg de ezetimib la șobolan și șoarece și 3000 mg/kg la câine.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib: majoritatea acestor cazuri nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost grave.

#### *Rosuvastatină*

În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere. Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile CK. Hemodializa este puțin probabil să prezinte un beneficiu.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupă farmacoterapeutică: agenți de normalizare a nivelului lipidelor; inhibitori ai HMG CoA reductazei în combinație cu alți agenți de normalizare a nivelului lipidelor

Codul ATC: C10BA06

#### *Rosuvastatină*

##### Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzimă limitantă a ratei de metabolizare, ce transformă 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului. Locul principal în care se exercită acțiunea rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea valorilor colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul receptorilor LDL de pe suprafața hepatocitelor, intensificând captarea și catabolizarea LDL și inhibă sinteza hepatică a VLDL, reducând astfel numărul total de particule VLDL și LDL.

##### Efecte farmacodinamice

Rosuvastatina determină scăderea valorilor crescute ale LDL-colesterolului, colesterolului total și trigliceridelor și creșterea HDL-colesterolului. De asemenea, scade ApoB, colesterolul non-HDL, colesterolul VLDL, colesterolul VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi tabelul 2). De asemenea, rosuvastatina scade raportul colesterol LDL/colesterol HDL, colesterol total/colesterol HDL și colesterol non-HDL/colesterol HDL, precum și raportul ApoB/ApoA-I.

**Tabel 2: Răspunsul la tratament în funcție de doza administrată la pacienți cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb)** (valoare modificată procentuală medie ajustată față de valoarea inițială)

Doză	N	Colesterol LDL	Colesterol total	Colesterol HDL	Triglice ride	Colesterol non-HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

În decurs de 1 săptămână de la inițierea tratamentului se obține un efect terapeutic, iar în 2 săptămâni se obține 90% din răspunsul maxim la tratament. Răspunsul maxim este de obicei atins în 4 săptămâni și se menține ulterior.

#### *Ezetimib*

##### Mecanism de acțiune

Ezetimibul aparține unei clase noi de compuși cu acțiune de normalizare a nivelului lipidelor, care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor vegetali aferenți. Ezetimibul este activ pe cale orală și prezintă un mecanism de acțiune care diferă de alte clase de compuși cu acțiune de normalizare a nivelului de colesterol (de exemplu statine, chelatori ai acizilor biliari (rășini), derivați de acid fibric și stanoli din plante). La nivel molecular ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterolilor NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), responsabil pentru absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimibul se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ceea ce duce la o scădere a eliberării colesterolului intestinal în ficat; statinele reduc sinteza colesterolului în ficat și împreună aceste mecanisme distincte asigură scăderea complementară a colesterolului. În cadrul unui studiu clinic cu durata de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimibul a inhibat absorbția colesterolului intestinal cu 54% comparativ cu placebo.

##### Efecte farmacodinamice

Au fost efectuate o serie de studii preclinice în scopul de a determina selectivitatea ezetimibului din perspectiva inhibării absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția [<sup>14</sup>C]-colesterol fără niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor A și D liposolubile.

Studiile epidemiologice au stabilit că mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară depinde direct de nivelul colesterolului total și LDL colesterolului și invers proporțional cu nivelul HDL colesterolului. Administrarea ezetimibului cu o statină este eficientă în scăderea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienți cu boală a arterelor coronare și istoric de evenimente SCS (sindrom coronarian acut).

### *Administrarea concomitentă a rosuvastatinei cu ezetimib*

#### Eficacitate clinică

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele de tratament și durata de 6 săptămâni a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg) asociat la tratamentul cu doze stabile de rosuvastatină *versus* creșterea progresivă a dozelor de rosuvastatină de la 5 la 10 mg sau de la 10 la 20 mg (n = 440). Datele agregate au demonstrat că ezetimibul asociat la tratamentul cu doze stabile de rosuvastatină 5 mg sau 10 mg a determinat scăderea LDL colesterolului cu 21%. Dimpotrivă, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a determinat scăderea LDL colesterolului cu 5,7% (diferență între grupurile de tratament de 15,2%, p <0,001). În mod individual, ezetimib plus rosuvastatină 5 mg a determinat scăderea LDL colesterolului într-o măsură mai mare decât rosuvastatina 10 mg (diferență de 12,3%, p <0,001), iar ezetimib plus rosuvastatină 10 mg a redus LDL colesterolul într-o măsură mai mare decât rosuvastatina 20 mg (diferență de 17,5%, p <0,001) .

Un studiu randomizat cu durata de 6 săptămâni a fost conceput pentru a investiga eficacitatea și siguranța administrării rosuvastatinei 40 mg în monoterapie sau în asociere cu ezetimib 10 mg la pacienți cu risc crescut de boală coronariană (n = 469). Un număr semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat rosuvastatină/ezetimib comparativ cu rosuvastatină în monoterapie au atins ținta terapeutică de LDL colesterol potrivit Ghidului NCEP ATP-III (<100 mg/dl, 94,0% vs 79,1%, p <0,001). Rosuvastatina 40 mg a fost eficace din perspectiva ameliorării profilului lipidelor aterogene la acest grup de pacienți cu risc crescut.

Un studiu randomizat, deschis, cu durata de 12 săptămâni, a investigat amplitudinea scăderii colesterolului LDL în fiecare braț de tratament (rosuvastatină 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatină 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatină 40/ezetimib 10 mg, simvastatină 80 mg/ezetimib 10 mg). Scăderea față de valoarea inițială în cazul combinațiilor cu doze mici de rosuvastatină a fost de 59,7%, semnificativ mai mare față de combinațiile cu doze mici de simvastatină, de 55,2% (p <0,05). Tratamentul în care s-a administrat combinația cu doze mari de rosuvastatină a determinat scăderea LDL colesterolului cu 63,5% comparativ cu o scădere de 57,4% în cazul combinației cu doze mari de simvastatină (p <0,001).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TWICOR la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratament pentru hipercolesterolemie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Rosuvastatină și ezetimib ca terapie combinată*

Administrarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg cu ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a valorilor ASC pentru rosuvastatină la subiecții cu hipercolesterolemie. Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib, din perspectiva reacțiilor adverse.

### *Rosuvastatină*

Absorbție: Concentrațiile plasmatice maxime ale rosuvastatinei sunt atinse la aproximativ 5 ore după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție: Rosuvastatina este preluată în mod extensiv de ficat, care este sediul principal al sintezei colesterolului și metabolizării LDL colesterolului. Volumul de distribuție a rosuvastatinei este de aproximativ 134 litri. Aproximativ 90% din rosuvastatină se leagă de proteinele plasmatice, în special de albumină.

**Metabolizare:** Rosuvastatina prezintă o metabolizare limitată (aproximativ 10%). Studiile metabolice *in vitro* care utilizează hepatocite umane indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin citocromul P450. CYP2C9 a fost principala izoenzimă implicată, cu 2C19, 3A4 și 2D6 implicate într-o măsură mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-desmetil și lactonă. Metabolitul N-desmetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată clinic inactivă. Rosuvastatina reprezintă mai mult de 90% din activitatea inhibitorului HMG-CoA reductazei circulante.

**Eliminare:** Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină se excretă nemodificată în scaun (constând din substanță activă absorbită și neabsorbită), iar restul se excretă în urină. Aproximativ 5% se excretă nemodificată în urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește în cazul administrării unor doze mai mari. Valoarea mediei geometrice a clearance-ului plasmatic este de aproximativ 50 litri/oră (coeficient de variație 21,7%).

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, absorbția hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important în procesul de eliminare hepatică a rosuvastatinei.

**Liniaritate:** Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza administrată. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici după administrarea unor doze zilnice multiple.

#### Categorii speciale de pacienți

**Vârsta și sex:** Nu s-a observat nici un efect clinic relevant al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei la adulți. Aparent, expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă este similară sau inferioară comparativ cu pacienții adulți cu dislipidemie (vezi paragraful "Copii și adolescenți" de mai jos).

**Rasă:** Studiile farmacocinetice arată o creștere de aproximativ două ori a valorilor mediane ale ASC și  $C_{max}$  la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni) în comparație cu caucazieni; la indienii asiatici se observă o creștere de 1,3 ori a valorilor mediane ale ASC și  $C_{max}$ .

Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe de farmacocinetică semnificative clinic între grupurile de pacienți de rasă caucaziană și neagră.

**Insuficiență renală:** În cadrul unui studiu efectuat la subiecți cu insuficiență renală în diferite stadii de evoluție, nefropatia ușoară până la moderată nu a exercitat nicio influență asupra concentrației plasmatice a rosuvastatinei sau a metabolitului N-desmetil. Subiecții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice și o creștere de 9 ori a concentrației metabolitului N-desmetil comparativ cu voluntarii sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru farmacocinetic a rosuvastatinei în cazul subiecților aflați în tratament de hemodializă au fost cu 50% mai mari comparativ cu voluntarii sănătoși.

**Insuficiență hepatică:** În cadrul unui studiu care a inclus subiecți cu insuficiență hepatică în diferite stadii de evoluție nu s-au evidențiat expuneri crescute la rosuvastatină în cazul subiecților cu scor Child-Pugh 7 sau mai mic. Cu toate acestea, doi subiecți cu scoruri Child-Pugh 8 și 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin două ori comparativ cu subiecții cu scoruri Child-Pugh mai mici.

Nu există experiență la subiecții cu scoruri Child-Pugh peste 9.

**Polimorfism genetic:** Disponibilitatea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, care includ rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice la nivelul SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de creștere a expunerii la rosuvastatină. Polimorfismele individuale ale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o expunere mai mare la

rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Această genotipare specifică nu este consacrată în practica clinică, însă pentru pacienții cunoscuți cu aceste tipuri de polimorfisme, se recomandă administrarea unei doze zilnice mai mici de TWICOR.

#### Copii și adolescenți:

Două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrat sub formă de comprimate) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și vârste cuprinse între 10 și 17 ani, precum și vârste cuprinse între 6 și 17 ani (214 pacienți în total) au demonstrat că expunerea la copii și adolescenți este aparent comparabilă sau mai mică decât la pacienții adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost predictibilă din perspectiva dozei și a duratei administrării pe parcursul unei perioade de 2 ani.

#### Ezetimib

Absorbție: După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și este conjugat extensiv la un glucuronid fenolic (glucuronid de ezetimib) farmacologic activ. Valorile medii ale concentrațiilor plasmatiche maxime ( $C_{max}$ ) apar în interval de 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuronid și în 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată deoarece compusul este practic insolubil în mediul apos adecvat pentru administrarea injectabilă. Administrarea concomitentă a alimentelor (mese hiperlipidice sau fără lipide) nu a exercitat niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: Ezetimib și glucuronidul de ezetimib se fixează pe proteinele plasmatiche în proporție de 99,7% și respectiv 88 - 92%, la om.

Metabolizare: Ezetimib este metabolizat în principal la nivelul intestinului subțire și ficatului prin glucuronoconjugare (o reacție de fază II) cu excreție biliară ulterioară. Metabolismul oxidativ minimal (o reacție de fază I) a fost observat la toate speciile evaluate. Ezetimib și glucuronidul de ezetimib sunt principalii compuși derivați din medicamente detectați în plasmă, reprezentând aproximativ 10 până la 20% și respectiv 80-90% din totalul medicamentului plasmatic. Atât ezetimib, cât și glucuronidul de ezetimib sunt eliminați lent din plasmă, evidențiind o reprocesare enterohepatică semnificativă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și glucuronid de ezetimib este de aproximativ 22 ore.

Eliminare: După administrarea pe cale orală a ezetimib marcat cu  $^{14}C$  (20 mg) la subiecți umani, ezetimibul total a reprezentat aproximativ 93% din totalul radioactivității plasmatice. Aproximativ 78% și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și respectiv în urină, pe o perioadă de colectare a datelor cu durata de 10 zile. După 48 de ore, nu au existat niveluri decelabile de radioactivitate în plasmă.

#### Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex: Concentrațiile plasmatiche ale ezetimibului total sunt de aproximativ două ori mai mari la vârstnici ( $\geq 65$  ani) comparativ cu persoane tinere (cu vârsta între 18 și 45 ani). Scăderea colesterolului LDL și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnici și tinerii cărora li se administrează ezetimib. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici. Concentrațiile plasmatiche ale ezetimibului total sunt ușor mai mari (aproximativ 20%) la femei decât la bărbați. Reducerea colesterolului LDL și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratați cu ezetimib. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Insuficiență renală: După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib la pacienți cu afecțiuni renale severe ( $n = 8$ , valoare medie a  $ClCr \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), valoarea medie a ASC pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși ( $n = 9$ ). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Un pacient suplimentar din acest studiu (cu transplant renal și căruia i s-au administrat mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

**Insuficiență hepatică:** După administrarea unei singure doze de ezetimib 10 mg, valoarea medie a ASC pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child Pugh 5 sau 6) comparativ cu subiecți sănătoși. Într-un studiu desfășurat pe o perioadă de 14 zile, pe parcursul căreia au fost administrate doze multiple (10 mg pe zi) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child Pugh de la 7 la 9), valoarea medie a ASC pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și ziua 14 comparativ cu subiecți sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza faptului că nu se cunosc efectele expunerii crescute la ezetimib în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child Pugh > 9), TWICOR nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

#### ***Copii și adolescenți:***

Farmacocinetica ezetimibului este similară la copii cu vârsta  $\geq 6$  ani și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta <6 ani. Experiența clinică la copii și adolescenți include pacienți cu hipercolesterolemie familială formă homozigotă (HoFH), hipercolesterolemie familială formă heterozigotă (HeFH) sau sitosterolemie.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile privind administrarea concomitentă a ezetimibului cu statine, efectele toxice observate au fost în esență cele asociate în mod tipic cu statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest lucru este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul terapiei cu administrare concomitentă. Nu au apărut astfel de interacțiuni în studiile clinice. Miopatiile au apărut la șobolani numai după expunerea la doze care au fost de mai multe ori mai mari decât doza terapeutică la om (de aproximativ 20 de ori mai mari față de valoarea ASC pentru statine și de 500 până la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib administrat în monoterapie sau concomitent cu statine, nu a prezentat un potențial genotoxic. Testele de carcinogenitate cu ezetimib desfășurate pe o perioadă îndelungată au fost negative.

Administrarea concomitentă a ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femele gestante de iepure au fost observate un număr mic de malformații scheletice (vertebre toracice și caudale fuzionate, număr redus de vertebre caudale).

**Rosuvastatină:** Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind siguranța, genotoxicitatea și potențialul de carcinogenitate. Nu au fost evaluate rezultatele unor teste specifice privind efectele asupra hERG (Human Ether-a-Go-go Related Gene). Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar au fost observate la animale cu niveluri de expunere similare cu cele ale expunerii clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate cu doze repetate s-au observat modificări histopatologice hepatice datorate acțiunii farmacologice a rosuvastatinei la șoarece, șobolan și într-o măsură mai mică, efecte asupra vezicii biliare la câine, nu însă și la maimuță. În plus, toxicitatea testiculară a fost observată la maimuțe și la câini în cazul administrării unor doze mai mari. Toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidențiată la șobolani, cu dimensiuni și greutate scăzută a puilor nou-născuți, precum și supraviețuire diminuată a puilor observate în cazul unor doze toxice pentru mamă, în care expunerile sistemice au fost de mai multe ori peste nivelul expunerii terapeutice.

**Ezetimib:** Studiile la animale privind toxicitatea cronică a ezetimibului nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ( $\geq 0,03$  mg/kg și zi),

concentrația de colesterol din secreția biliară observată la nivelul canalului cistic a crescut cu un factor de 2,5 până la 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu cu durată de un an efectuat la câini, la care au fost administrate doze de până la 300 mg/kg/zi, nu au fost observate creșteri ale incidenței colelitiarei sau ale altor efecte hepatobiliare. Nu este cunoscută semnificația acestor date la om. Nu poate fi exclus un risc litogenic asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

Ezetimib nu a exercitat niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele și nici nu s-a dovedit a fi teratogen la șobolani sau iepuri, neinfluențând dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la șobolani și iepuri gestați, cărora li s-au administrat doze multiple de 1000 mg/kg/zi. Administrarea concomitentă a ezetimib cu lovastatină a determinat efecte embriofetale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Rosuvastatină – nucleul comprimatului*

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină (E460)

Meglumină

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat (E341)

Crospovidonă (E1202)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearil fumarat de sodiu

*Ezetimib – nucleul comprimatului*

Manitol (E421)

Butilhidroxianisol (E320)

Laurilsulfat de sodiu (E487)

Croscarmeloză sodică (E468)

Povidonă (K-30) (E1201)

Oxid roșu de fer (E172)

Stearat de magneziu (E470 b)

Stearil fumarat de sodiu

*Film de acoperire*

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 4000

Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

30 luni pentru TWICOR 5 mg/10 mg și 40 mg/10 mg

3 ani pentru TWICOR 10 mg/10 mg și 20 mg/10 mg

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

TWICOR 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg și 40 mg/10 mg comprimate filmate

Ambalaje cu blistere din OPA/Al/PVC-Al.

Ambalaje cu 10, 30, 60, 90 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**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16324/2025/01-04  
**14688/2022/01-04**  
**14689/2022/01-04**  
16325/2025/01-04

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Octombrie 2025.

**14688/2022/01-04**  
**14689/2022/01-04**

Data primei autorizări: Decembrie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2022.

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**Noiembrie 2025.**