

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zevastor Duo 10 mg/10 mg comprimate

Zevastor Duo 20 mg/10 mg comprimate

Zevastor Duo 40 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zevastor Duo 10 mg/10 mg: Fiecare comprimat conține 10,40 mg rosuvastatină calcică (echivalent cu 10 mg rosuvastatină) și ezetimib 10 mg.

Zevastor Duo 20 mg/10 mg: Fiecare comprimat conține 20,80 mg rosuvastatină calcică (echivalent cu 20 mg rosuvastatină) și ezetimib 10 mg.

Zevastor Duo 40 mg/10 mg: Fiecare comprimat conține 41,60 mg rosuvastatină calcică (echivalent cu 40 mg rosuvastatină) și ezetimib 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Zevastor Duo 10 mg/10 mg: fiecare comprimat conține 92,8 mg lactoză monohidrat (echivalent cu 88,2 mg lactoză).

Zevastor Duo 20 mg/10 mg: fiecare comprimat conține 116,7 mg lactoză monohidrat (echivalent cu 110,9 mg lactoză).

Zevastor Duo 40 mg/10 mg: fiecare comprimat conține 164,3 mg lactoză monohidrat (echivalent cu 156,1 mg lactoză).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Zevastor Duo 10 mg/10 mg: comprimat rotund, biconvex, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „E1” pe ambele fețe, cu diametrul de 8 mm.

Zevastor Duo 20 mg/10 mg: comprimat pătrat, biconvex, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „E2” pe ambele fețe, cu diametrul de 8,35 mm.

Zevastor Duo 40 mg/10 mg: comprimat eliptic, concav, de culoare albă până la aproape albă, marcat cu „E6” pe ambele fețe, cu dimensiunile de 12,5 x 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară

Rosuvastatină/ Ezetimib este indicat ca adjuvant al regimului alimentar în tratamentul hipercolesterolemiei primare ca terapie de substituție la pacienții adulți controlați adecvat cu medicamentele individuale administrate concomitent la aceleași concentrații ca în combinația cu doze fixe, dar administrate ca medicamente separate.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Rosuvastatină/ Ezetimib este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare (vezi pct. 5.1) ca tratament de substituție la pacienții cu boală coronariană (BC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), care sunt controlați adecvat cu medicamentele individuale administrate concomitent la aceleași concentrații ca în combinația cu doze fixe, dar administrate ca medicamente separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Zevastor Duo este indicat la pacienții adulți a căror hipercolesterolemie este controlată adecvat cu componentele individuale ale medicamentului administrate separat, la aceleași concentrații ca în combinația recomandată.

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat și trebuie să continue această dietă pe durata tratamentului cu Zevastor Duo.

Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat în concentrația recomandată, luat împreună cu, sau fără alimente.

Zevastor Duo nu este adecvat pentru inițierea tratamentului. La nevoie, inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie să se efectueze numai cu componentele individuale și, după stabilirea dozelor adecvate, este posibilă trecerea la medicamentul cu combinația cu doze fixe în concentrația corespunzătoare.

Administrarea în asociere cu secheștranti ai acizilor biliari

Zevastor Duo trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie după 4 ore de la utilizarea unui secheștrant de acizi biliari (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației ezetimib + rosuvastatină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

La pacienții cu vârsta > 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația cu doze fixe nu este adecvată pentru inițierea tratamentului. La nevoie, inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a componentelor individuale și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă trecerea la combinația cu doze fixe cu concentrația corespunzătoare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5-6). Tratamentul cu Zevastor Duo 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). Zevastor Duo este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min) doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg. Combinația cu doze fixe nu este adecvată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea

separată a componentelor individuale. Zevastor Duo 40 mg/10 mg comprimate este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea Zevastor Duo, în orice doză. (vezi pct. 4.3 și pct.5.2).

Rasă

La subiecții asiatici au fost observate expuneri sistemice crescute la rosuvastatină (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). La pacienții de origine asiatică este recomandată o doză inițială de rosuvastatină de 5 mg. Combinația cu doze fixe nu este adecvată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai cu componentele individuale ale medicamentului. Zevastor Duo 40 mg/10 mg comprimate este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Polimorfismul genetic

Este cunoscut faptul că tipurile specifice de polimorfism genetic pot conduce expunere crescută la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfism se recomandă o doză zilnică mai mică de Zevastor Duo.

Factori predispozanți pentru miopatie

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie doza de inițiere a tratamentului recomandată este rosuvastatină 5 mg (vezi pct. 4.4). Medicamentul cu combinația în doze fixe nu este adecvat pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei trebuie să se facă numai prin componentele individuale.

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

Tratament concomitent

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (care include rhabdomioliza) este crescut când Zevastor Duo este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică de rosuvastatină din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează care includ asocieri de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi punctele 4.4 și 4.5).

Ori de câte ori este posibil trebuie să luată în considerare medicația alternativă și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Zevastor Duo. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Zevastor Duo nu poate fi evitată, trebuie să se evalueze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Administrare orală.

Zevastor Duo trebuie administrat o dată pe zi la aceeași oră, împreună cu, sau fără alimente.

Comprimatul trebuie înghițit întreg cu o cantitate suficientă de apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate.(vezi 4.6).
- Afecțiune hepatică activă sau orice creștere inexplicabilă, persistente ale transaminazelor serice, și orice creștere ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu miopatie (vezi pct. 4.4).
- La pacienții care primesc concomitent asocierea sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- La pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Doza de 40 mg / 10 mg este contraindicată la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rhabdomioliză. 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 la alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat.
- Consumul de alcool etilic în exces.
- Situații în care poate apărea creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină.
- Pacienți de origine asiatică.
- Utilizarea concomitentă de fibrați.

Vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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. Atunci când este prescris, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, Zevastor Duo trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Zevastor Duo, cum sunt sindromul Stevens-Johnson SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu rosuvastatină nu trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Efecte asupra mușchilor striati

La pacienții tratați cu rosuvastatină în orice doză și în special cu doze > 20 mg au fost raportate efecte asupra mușchilor striati, de exemplu mialgie, miopatie și mai rar, rabdomioliză. Ca și în cazul altor inhibitori de HMG CoA reductază, rata de raportare a rabdomiolizei asociate tratamentului cu rosuvastatină după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg.

Din experiența cu ezetimib după punerea pe piață au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză luau o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în cazul monoterapiei cu ezetimib sau atunci când ezetimib a fost administrat împreună cu alte medicamente cunoscute pentru risc crescut de rabdomioliză.

Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatia sau aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei (CPK) > 10 ori LSVN, tratamentul cu ezetimib, orice statină și oricare dintre medicamentele luate de pacient în asociere, trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții care încep tratamentul cu Zevastor Duo trebuie informați cu privire la riscul de apariție a miopatiei și vor fi sfătuiți să anunțe imediat orice durere, sensibilitate sau slăbiciune musculară inexplicabilă (vezi pct. 4.8).

Determinarea creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CK care ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă nivelul de CK este inițial semnificativ crescut (> 5 x LSVN), trebuie efectuat un test de confirmare după 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie început dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK > 5 ori LSVN.

Înainte de începerea tratamentului

Este necesară prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de factori includ:

- Insuficiență renală.
- Hipotiroidism.
- Istoric personal sau familial de afecțiuni musculare ereditare.
- Istoric anterior de toxicitate musculară la alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat.
- Consumul de alcool etilic în exces.
- Vârsta > 70 ani.

- Situații în care poate apărea o creștere a nivelurilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2).
- Utilizarea concomitentă de fibrati.

La astfel de pacienți riscul tratamentului trebuie evaluat în raport cu beneficiile posibile și se recomandă monitorizare clinică. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă nivelurile inițiale de CK sunt semnificativ crescute ($> 5 \times \text{LSVN}$).

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat durerea musculară inexplicabilă, slăbiciunea sau crampele musculare, în special dacă se asociază cu stare generală de rău sau febră. La acești pacienți trebuie determinate nivelurile CK. Dacă valorile CK sunt mult crescute ($> 5 \times \text{LSVN}$) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic (chiar dacă valorile CK sunt $\leq 5 \times \text{LSVN}$) tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele dispar și valorile CK revin la normal, atunci trebuie luată în considerare reluarea administrării rosuvastatinei sau a unui inhibitor alternativ de HMG-CoA reductază în cea mai mică doză, cu monitorizarea atentă a pacientului. Nu este necesară monitorizarea de rutină a nivelurilor CK la pacienții asimptomatici.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în timpul și după tratamentul cu statine, care include rosuvastatina. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune musculară proximală și creatinkinază serică crescută, care persistă după întreruperea tratamentului cu statine.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc *de novo* sau agravează miastenia gravis preexistentă sau miastenia oculară (vezi pct. 4.8). Zevastor Duo trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. Au fost raportate recidive la reluarea tratamentului cu aceeași statină sau cu o statină diferită.

În studiile clinice, la un număr mic de pacienți la care s-a administrat rosuvastatină concomitent cu alte medicamente nu a existat nicio dovadă a creșterii reacțiilor adverse la nivelul mușchilor scheletici. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori de HMG-CoA reductază concomitent cu derivați de acid fibric care includ gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori de proteaze și antibiotice macrolide a fost observată incidență crescută de miozită și miopatie. Gemfibrozil crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori de HMG-CoA reductază. Prin urmare, nu se recomandă asocierea rosuvastatinei cu gemfibrozil. Beneficiul modificărilor ulterioare ale nivelurilor lipidice prin asocierea rosuvastatinei cu fibrati sau niacină trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri. Doza de 40 mg de rosuvastatină este contraindicată în cazul utilizării concomitente a unui fibrat (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Zevastor Duo nu trebuie administrat niciunui pacient cu o afecțiune acută, gravă, sugestivă pentru miopatie sau care predispune la apariția 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 studiile clinice controlate efectuate la pacienți care primesc concomitent ezetimib și statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor (≥ 3 ori LSVN).

Se recomandă ca testele funcției hepatice să fie efectuate înainte de, și la 3 luni după inițierea tratamentului. Tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt sau doza redusă dacă nivelul transaminazelor serice depășește de 3 ori LSVN. Rata de raportare a evenimentelor hepatice grave (constând în principal în creșterea transaminazelor hepatice) în timpul utilizării după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg.

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

Deoarece nu se cunosc efectele expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, Zevastor Duo nu este recomandat acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

Boala hepatică și consumul de alcool etilic

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, rosuvastatina trebuie utilizată cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic și/sau au un istoric de boală hepatică.

Efecte renale

Proteinuria, detectată prin testarea rapidă a urinei (dipstick) și în principal de etiologie tubulară, observată la pacienții tratați cu doze mai mari de rosuvastatină, în principal de 40 mg, a avut în majoritatea cazurilor, un caracter tranzitoriu sau intermitent. Nu s-a demonstrat că proteinuria este predictivă pentru boală renală acută sau progresivă (vezi pct. 4.8). Frecvența de raportare a evenimentelor renale grave în utilizarea după punerea pe piață este mai mare la doza de 40 mg. O evaluare a funcției renale trebuie luată în considerare în timpul monitorizării de rutină a pacienților tratați cu o doză de 40 mg.

Diabetul zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele ca și clasă, cresc glicemia și la unii pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce un nivel de hiperglicemie care necesită îngrijirea adecvată pentru diabet. Cu toate acestea, acest risc este compensat de reducerea riscului vascular asociat statinelor și prin urmare nu există un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 – 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în conformitate cu recomandările din ghidurile de diagnostic și tratament naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența globală de apariție a diabetului zaharat raportată a fost 2,8% pentru rosuvastatină și 2,3% pentru placebo, mai ales la pacienții cu valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 - 6,9 mmol/l.

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la administrarea unora dintre statine, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct.4.8). Simptomele descrise pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient prezintă boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Inhibitori de protează

La subiecții care au primit rosuvastatină concomitent cu inhibitori de protează de diferite tipuri în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. La pacienții cu infecție cu HIV care primesc inhibitori de protează trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea Zevastor Duo, cât și posibilitatea creșterii concentrației plasmatice de rosuvastatină la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de rosuvastatină este ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Dacă la un pacient căruia i se administrează Zevastor Duo în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Anticoagulante

Dacă Zevastor Duo este administrat concomitent cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (International Normalised Ratio, raport internațional normalizat) (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină

Vezi pct. 4.3 și 4.5.

Acid fusidic

Zevastor Duo nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice cu administrare pe cale sistemică care conțin acid fusidic sau în termen de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdomioliză (care includ unele decese) la pacienții aflați în tratament asociat cu acid fusidic și statine (vezi secțiunea 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune musculară, durere musculară sau sensibilitate musculară. Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la 7 zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic. În cazuri excepționale, când este necesar tratament sistemic prelungit cu acid fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, administrarea concomitentă de Zevastor Duo și acid fusidic trebuie luată în considerare numai după evaluarea fiecărui caz în parte și sub monitorizare medicală atentă.

Rasă

Studiile farmacocinetice indică o expunere crescută a subiecților asiatici la rosuvastatină comparativ cu subiecții caucazieni (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

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

Zevastor Duo conține lactoză monohidrat și sodiu

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Asocieri contraindicate

Ciclosporină

Administrarea concomitentă de Zevastor Duo și ciclosporină este contraindicată din cauza rosuvastatinei (vezi pct. 4.3). 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 voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă nu a afectat concentrațiile plasmatice de ciclosporină.

Într-un studiu efectuat la 8 pacienți cu transplant renal cu clearance-ul creatininei > 50 ml/min și tratați cu o doză stabilă de ciclosporină, după o singură doză de 10 mg de ezetimib, ASC medie pentru ezetimib a crescut de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 ori), comparativ cu populația de control sănătoasă din-un alt studiu (n=17) care a primit numai ezetimib. Într-un studiu diferit, un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă în tratament cu ciclosporină și multe alte medicamente, a fost demonstrată o expunere la ezetimib total de 12 ori mai mare, comparativ cu grupul de control corespunzător care a primit numai ezetimib.

Într-un studiu încrucișat cu două perioade efectuat la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică de ezetimib 20 mg, timp de 8 zile concomitent cu o doză unică de ciclosporină 100 mg administrată în ziua a 7-a, a crescut în medie ASC cu 15% pentru ciclosporină (interval de valori între: scădere cu 10% și creștere până la 51%), comparativ cu tratamentul efectuat numai cu o doză unică de ciclosporină 100 mg. La pacienții cu transplant renal nu a fost realizat niciun studiu controlat privind efectul tratamentului asociat cu ezetimib asupra expunerii la ciclosporină.

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante

Doza de rosuvastatină 40 mg este contraindicată cu utilizarea în asociere cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri nerecomandate

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante

La pacienții tratați cu fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient tratat cu ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiiza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare și acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8). Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a crescut ușor concentrațiile plasmatice de ezetimib total (de aproximativ 1,5 și respectiv 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați.

Fibrații pot crește excreția de colesterol în bilă și apariția litiizei biliare. În studiile la animale, ezetimib a crescut uneori cantitatea de colesterol în bila din interiorul vezicii biliare, dar nu pentru toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

Administrarea rosuvastatină în asociere cu gemfibrozil a determinat creșterea de 2 ori a C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Din datele provenite din studii de interacțiune specifice nu este de așteptat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă cu fenofibrații, dar cu toate acestea o interacțiune farmacodinamică este posibilă. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și dozele hipolipemiante (\geq sau egale cu 1 g pe zi) de niacină (acidul nicotinic) cresc riscul de miopatie când sunt administrate în asociere cu inhibitori de HMG-CoA reductază, posibil din cauză că pot produce miopatie și în monoterapie.

Inhibitori de protează

Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact de interacțiune, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează determină o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). Într-un studiu de farmacocinetică, asocierea între rosuvastatină 10 mg și o combinație cu doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/ritonavir 100 mg) la voluntari sănătoși, a fost asociată cu o creștere de aproximativ 3 ori și respectiv 7 ori a ASC și C_{max} pentru rosuvastatină. Utilizarea concomitentă de rosuvastatină cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă a ajustării dozelor pe baza creșterii așteptate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabel 1).

Inhibitori de proteine transportoare

Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare care includ transportorul de captare hepatică OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabel 1).

Acid fusidic

Riscul de miopatie, care include rabdomioliza, poate fi crescut de utilizarea concomitentă de acid fusidic pe cale sistemică împreună cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) nu este încă cunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții aflați în tratament cu această asociere.

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

Alte interacțiuni

Enzimele citocromului P450

Rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* indică faptul că rosuvastatina nu este nici inhibitor și nici inductor pentru izoenzimele citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase care să rezulte din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (un inhibitor al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (un inhibitor al izoenzimelor CYP2A6 și CYP3A4). În studiile preclinice s-a demonstrat că ezetimib nu

are efect inductor asupra enzimelor citocromului P450, implicate în metabolizarea medicamentelor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și alte medicamente cunoscute ca fiind metabolizate prin intermediul citocromilor P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4, sau N-acetiltransferazei.

Antiacide

Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității acestuia. Această rată de absorbție scăzută nu este considerată semnificativă clinic.

Administrarea rosuvastatinei concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu a determinat o reducere cu aproximativ 50% a concentrației plasmatice de rosuvastatină. Acest efect a fost ameliorat când suspensia antiacidă a fost administrată la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată relevanța clinică a acestei interacțiuni.

Colestiramină

Administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba de concentrație (ASC) pentru ezetimibul total (ezetimib + ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Accentuarea scăderii concentrației plasmatice a lipoproteinelor cu densitate mică cu colesterol (LDL-C) din cauza adăugării de ezetimib la colestiramină poate fi diminuată de această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Anticoagulante, antagoniști de vitamină K

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și timpului de protrombină într-un studiu efectuat la 12 bărbați adulți sănătoși. Cu toate acestea, în experiența de după punerea pe piață au fost raportate creșteri ale INR la pacienții care au utilizat ezetimib împreună cu warfarină sau fluindionă. Dacă Zevastor Duo este administrat concomitent cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, INR trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, inițierea tratamentului sau titrarea dozei de rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamină K (de exemplu warfarină sau alte anticoagulante cumarinice) poate determina o creștere a INR. Întreruperea sau reducerea treptată a dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În astfel de situații este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

Ticagrelor

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

Eritromicină

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a determinat reducerea cu 20% a ASC₍₀₋₁₎ și cu 30% a C_{max} pentru rosuvastatină. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale determinate de eritromicină.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH)

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC pentru etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv 34%. Aceste concentrații plasmatice crescute trebuie luate în considerare atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacientele tratate cu rosuvastatină concomitent cu TSH și prin urmare nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, tratamentul concomitent a fost utilizat pe larg în studii clinice efectuate la femei și a fost bine tolerat.

În studiile de interacțiune clinică, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel).

Statine

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic când ezetimib a fost administrat în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Alte medicamente

Pe baza datelor din studii de interacțiune specifică cu rosuvastatină, nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxinul. În studii de interacțiune clinică, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinului, glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina administrată concomitent cu ezetimib nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Ezetimib+rosuvastatină

Administrarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg și ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la pacienți cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Nu poate fi exclusă interacțiunea farmacodinamică și reacțiile adverse între rosuvastatină și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni care impun ajustări ale dozei de rosuvastatină (vezi, de asemenea, Tabelul 1)

Când este necesară administrarea de rosuvastatină concomitent cu alte medicamente cunoscute pentru creșterea expunerii la rosuvastatină, dozele trebuie ajustate. Începeți cu o doză de rosuvastatină de 5 mg o dată pe zi dacă creșterea așteptată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori sau mai mare. Doza zilnică maximă trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină nu o va depăși pe cea a unei doze zilnice de rosuvastatină 40 mg utilizată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu o doză de rosuvastatină 20 mg împreună cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de rosuvastatină 10 mg împreună cu o combinație de ritonavir/atazanavir (o creștere de 3,1 ori).

Dacă se observă că medicamentul crește ASC pentru rosuvastatină mai puțin de 2 ori, doza inițială nu trebuie scăzută, dar trebuie luate precauții dacă doza de rosuvastatină crește peste 20 mg.

Tabelul 1 Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare a efectului) conform studiilor clinice publicate

Creșterea ASC pentru rosuvastatină de 2 ori sau peste		
Schemă de tratament cu medicamentul cu care interacționează	Schemă de tratament cu rosuvastatină	Modificarea ASC pentru rosuvastatină*
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 -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	3,8-ori ↑
Atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg doză unică	de 3,1 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 ↑
Teriflunomidă	Nu este disponibil	de 2,6 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 ↑
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 ↑
Capmatinib 400 mg de două ori pe zi	10 mg doză unică	de 2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg pe zi	20 mg doză unică	de 2 ori ↑
Fostamatinib 100 mg de două ori pe zi	20 mg doză unică	de 2,0 ori ↑
Creșterea ASC pentru rosuvastatină mai mică de 2 ori		
Schemă de tratament cu medicamentul cu care interacționează	Schemă de tratament cu rosuvastatină	Modificarea ASC pentru rosuvastatină*
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 ↑**
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, doză unică, 14 zile	de 1,2 ori ↑**
Scăderea ASC pentru rosuvastatină		
Interacțiuni în diferite scheme de tratament	Schemă de tratament cu rosuvastatină	Modificarea ASC pentru rosuvastatină*
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	80 mg doză unică	20% ↓
Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg doză unică	47% ↓
<p>*Datele exprimate ca modificare de x-ori reprezintă un raport simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie Datele prezentate ca modificare procentuală -% reprezintă diferența procentuală față de rosuvastatină administrată în monoterapie. Creșterea este indicată prin "↑", descreșterea este indicată prin "↓". **Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ ASC = aria de sub curbă;</p>		

Următoarele medicamente/combinații cu doze fixe nu au avut efect semnificativ clinic asupra ASC pentru rosuvastatină în administrare 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.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Zevastor Duo este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3). Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate.

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea ezetimib pe durata sarcinii. Studiile la animale referitoare la utilizarea ezetimib în monoterapie nu au adus dovezi asupra unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, a nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Deoarece colesterolul și alți produși de biosinteză ai colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial de inhibare a HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale au furnizat dovezi limitate privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării Zevastor Duo, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Alăptarea

Studiile la șobolan au arătat că ezetimibul este excretat în laptele femelelor de șobolan. Nu este cunoscut dacă ezetimibul este excretat în laptele matern la femeie.

Rosuvastatina se excretă în laptele femelelor de șobolan. Nu există date referitoare la excreția în laptele uman (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele ezetimibului sau ale rosuvastatinei asupra fertilității la om.

Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan; rosuvastatina la 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

Nu s-au efectuat studii privind capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor trebuie luată în considerare amețela raportată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate anterior la una dintre componentele individuale (ezetimib sau rosuvastatină) pot fi potențiale reacții adverse ale Zevastor Duo.

În studii clinice cu durata de 112 săptămâni, ezetimib 10 mg zilnic a fost administrat fie în monoterapie la 2396 pacienți, fie în asociere cu o statină la 11308 pacienți sau cu fenofibrat la 185 pacienți.

Reacțiile adverse au fost de obicei ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Ezetimib administrat ca monoterapie sau administrat concomitent cu o statină:

Următoarele reacții adverse au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (n = 2396) și cu o incidență mai mare decât placebo (n = 1159) sau la pacienții tratați cu ezetimib administrat concomitent cu o statină (n = 11308) și cu o incidență mai mare decât statina administrată ca monoterapie (n = 9361). Reacțiile adverse după punerea pe piață au fost obținute din raportările care conțineau ezetimib administrat fie ca monoterapie, fie asociat cu o statină. Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu ezetimib (ca monoterapie sau administrat concomitent cu o statină) sau raportate

după punerea pe piață a ezetimibului, fie administrat ca monoterapie, fie asociat cu o statină, sunt enumerate în Tabelul 1. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe sisteme, aparate și organe, și frecvență.

Reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu rosuvastatină sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studii clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost excluși din cauza reacțiilor adverse.

Conform datelor disponibile, în studiile clinice 1200 pacienți au utilizat rosuvastatină și ezetimib sub formă de combinație. Conform rapoartelor publicate în literatura de specialitate, cele mai frecvente evenimente adverse comune legate de tratamentul cu rosuvastatină+ezetimib în combinație cu doză fixă la pacienții cu hipercolesterolemie sunt creșterea valorilor transaminazelor hepatice, tulburările gastro-intestinale și durerea musculară.

Acestea sunt reacții adverse cunoscute ale substanțelor active. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib exprimată sub formă de reacții adverse (vezi pct. 5.2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea în funcție de frecvență se face utilizând 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 (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	trombocitopenie ²
	Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie ⁵
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții de hipersensibilitate incluzând angioedem ²
	Cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate (incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și angioedem) ⁵
Tulburări endocrine	Frecvente	diabet zaharat ^{1,2}
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	apetit scăzut ³
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	depresie ^{2,5}
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	cefalee ^{2,4} , amețeală ²
	Mai puțin frecvente	parestezie ⁴
	Foarte rare	polineuropatie ² , pierderea memoriei ²
	Cu frecvență necunoscută	neuropatie periferică ² , tulburări ale somnului (incluzând insomnie și coșmaruri) ² , miastenia gravis ² , amețeală ⁵
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	miastenie oculară ²
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	bufeuri ³ , hipertensiune arterială ³
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	tuse ³
	Cu frecvență necunoscută	tuse ² , dispnee ^{2,5}
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	constipație ² , greață ² , durere abdominală ^{2,3} , diaree ³ , flatulență ³
	Mai puțin frecvente	dispepsie ³ , boală de reflux gastroesofagian ³ , greață ³ , xerostomie ⁴ , gastrită ⁴
	Rare	pancreatită ²
	Cu frecvență necunoscută	diaree ² , pancreatită ⁵ ,

		constipație ⁵
Tulburări hepatobiliare	Rare	creșterea valorilor transaminazelor hepatice ²
	Foarte rare	icter ² , hepatită ²
	Cu frecvență necunoscută	hepatită ⁵ , colelitiază ⁵ , colecistită ⁵
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	prurit ^{2,4} , erupție cutanată tranzitorie ^{2,4} , urticarie ^{2,4}
	Cu frecvență necunoscută	sindrom Stevens-Johnson ² , eritem polimorf ⁵ , reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ²
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	mialgie ^{2,4}
	Mai puțin frecvente	artralgie ³ , spasme musculare ³ , cervicalgie, dorsalgie ⁴ , slăbiciune musculară ⁴ , durere la nivelul extremităților ⁴
	Rare	miopatie (incluzând miozită) ² , rabdomioliză ² , sindrom asemănător lupusului eritematos, ruptură musculară
	Foarte rare	artralgie ²
	Cu frecvență necunoscută	miopatie necrozantă mediată imun ² , afecțiuni ale tendoanelor (uneori complicate prin rupturi ²), miopatie/rabdomioliză ⁵ (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	hematurie ²
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte rare	ginecomastie ²
Investigații diagnostice	Frecvente	valori crescute ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST ⁴
	Mai puțin frecvente	valori crescute ale concentrației plasmatice de CPK, ³ gamma-glutamyltransferazei, ³ valori anormale ale testelor funcției hepatice ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	astenie ² , oboseală ³
	Mai puțin frecvente	durere toracică ³ , durere ³ , astenie ⁴ , edem periferic ⁴

- ¹Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun \geq 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială) – pentru rosuvastatină.
- ²Profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină pe baza datelor din studiile clinice și experiența vastă de după punerea pe piață.
- ³ Ezetimib administrat în monoterapie. Reacțiile adverse au fost observate la pacienții tratați cu ezetimib (n=2396) și cu o incidență mai mare decât la cei la care s-a administrat placebo (n=1159).
- ⁴ Ezetimib administrat concomitent cu o statină. Reacțiile adverse au fost observate la pacienții cu ezetimib administrat concomitent cu o statină (n = 11308) și cu o incidență mai mare decât statina administrată în monoterapie (n = 9361).
- ⁵Reacțiile adverse după punerea pe piață au fost obținute din rapoartele care conțineau ezetimib (administrat singur sau concomitent cu o statină).

Ca și pentru alți inhibitori de HMG-CoA reductază, incidența reacțiilor adverse are tendința să depindă de doză.

Efecte renale

Proteinuria, în principal de origine tubulară și detectată prin teste de urină rapide cu bandelele (dipstick), a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La <1% dintre pacienții tratați cu doza de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% dintre cei tratați cu doza de 40 mg a apărut la un moment dat în timpul tratamentului, modificarea proteinelor în urină, de la absente sau urme la prezente cu ++ sau mai mult. O creștere mică a fost observată la doza de 20 mg (de la absența acestora sau urme până la valori +). În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispăre spontan la continuarea tratamentului. Revizuirea datelor obținute din studiile clinice și experiența după punerea pe piață nu a identificat, până în prezent, o asociere cauzală între proteinurie și boala renală acută sau cronică în evoluție.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată hematuria, iar datele din studiile clinice arată că incidența este scăzută.

Efecte la nivelul mușchilor striati

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgie, miopatie (incluzând miozită) și, rareori, rabdomioliză cu și fără insuficiență renală acută, pentru toate dozele și în special pentru doze > 20 mg.

La pacienții tratați cu rosuvastatină, a fost observată o creștere legată de doză a concentrațiilor plasmatiche ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK sunt mari (> 5 x LSVN) (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice

Similar altor inhibitori de HMG-CoA reductază, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină, a fost observată creșterea transaminazelor corelată cu doza; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

Frecvențele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând, în principal, în creșterea transaminazelor hepatice), sunt mai mari pentru doza de 40 mg.

În timpul tratamentului cu anumite statine au fost raportate următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Ezetimib administrat concomitent cu fenofibrat

Tulburări gastrointestinale: durere abdominală (frecventă)

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo la pacienți cu hiperlipidemie mixtă, 625 de pacienți au fost tratați timp de până la 12 săptămâni și 576 de pacienți timp de până la 1 an. În acest studiu, 172 de pacienți tratați cu ezetimib și fenofibrat au finalizat 12 săptămâni de tratament, iar 230 de pacienți tratați cu ezetimib și fenofibrat (inclusiv 109 care au primit ezetimib ca monoterapie în primele 12 săptămâni) au finalizat 1 an de tratament. Acest studiu nu a fost conceput pentru a compara grupurile de tratament pentru evenimente rare. Ratele de incidență (Î 95%) pentru creșteri importante clinic (> 3 X LSVN, consecutive) ale transaminazelor serice au fost de 4,5% (1,9; 8,8) și 2,7% (1,2; 5,4) pentru monoterapia cu fenofibrat și respectiv ezetimib administrat concomitent cu fenofibrat, ajustate în funcție de expunerea la tratament. Ratele de incidență corespunzătoare colecistectomiei au fost de 0,6% (0,0; 3,1) și 1,7% (0,6; 4,0) în monoterapie cu fenofibrat și, respectiv, ezetimib administrat concomitent cu fenofibrat (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Valorile testelor de laborator

În studiile clinice controlate cu tratament în monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale transaminazelor serice (ALT și/sau AST ≥ 3 x LSVN, consecutiv) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile cu terapie asociată, incidența a fost 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină și 0,4% la pacienții tratați numai cu statină. Aceste creșteri au fost în general

asimptomatice, nu s-au asociat cu coleastă, și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studii clinice, creșterea plasmatică a CPK > 10 x LSVN a fost raportată la 4 din cei 1674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din cei 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și la 1 din cei 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat în asociere ezetimib și statină comparativ cu 4 din cei 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent miopatie sau rabdomioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (administrare de placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

Rosuvastatină

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșterea plasmatică a CK > 10 x LSVN și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice la adulți. Pe de altă parte profilul de siguranță al rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți comparativ cu cel al adulților.

Ezetimib

Într-un studiu la pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 6 - 10 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau non-familială (n=138), au fost observate creșterea ALT și/sau AST (≥ 3 x LSVN, consecutiv) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții tratați cu ezetimib comparativ cu 0% la grupul care a primit placebo. Nu s-a înregistrat creșterea CPK (≥ 10 x LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Într-un studiu clinic separat, la care au participat pacienți adolescenți (cu vârsta între 10 - 17 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n=248), a fost observată creșterea plasmatică a ALT și/sau AST (≥ 3 x LSVN, consecutiv) la 3% (4 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/ simvastatină în comparație cu 2% (2 pacienți) aflați în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie; pentru creșterea plasmatică a CPK, procentele au fost 2% (2 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și 0% în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie (≥ 10 x LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Aceste studii nu au fost adecvate pentru comparare de reacții adverse rare ale medicamentului.

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 direct 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

website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib în doză de 50 mg pe zi la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau în doză de 40 mg pe zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară, timp de până la 56 de zile a fost, în general, bine tolerată. La animale nu a fost observată toxicitate după administrarea orală de doze unice de ezetimib 5000 mg/kg greutate corporală la șobolan și șoarece și 3000 mg/kg greutate corporală la câine.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; cele mai multe nu s-au asociat cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe.

Rosuvastatina

Nu există date publicate în literatura de specialitate cu privire la supradozajul cu rosuvastatină. Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu rosuvastatină. Trebuie monitorizate funcția hepatică și nivelurile CK. Este puțin probabil ca hemodializa să prezinte beneficiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de modificare a lipidelor, combinații, inhibitori de HMG-CoA reductază în combinație cu alți agenți de modificare a lipidelor. Cod ATC: C10BA06

Mecanism de acțiune

Colesterolul plasmatic este derivat din absorbția intestinală și sinteza endogenă. Zevastor Duo conține ezetimib și rosuvastatină, doi compuși hipolipemianți cu mecanisme de acțiune complementare. Zevastor Duo reduce valorile crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-C, apolipoproteinei B (Apo B), trigliceridelor (TG), și non-HDL-C, și crește colesterolul lipoproteic cu densitate mare (HDL-C) prin inhibarea dublă atât a absorbției cât și a sintezei colesterolului.

Ezetimib

Ezetimibul este reprezentant al unei clase noi de compuși hipolipemianți care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrarea pe cale orală, și are un mecanism de acțiune care diferă de cel al altor clase de compuși hipocolesterolemianți (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv de HMG-CoA reductază, enzima care limitează rata de conversiei a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimei A în mevalonat, un precursor de colesterol. Principalul loc de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul de receptori hepatici pentru LDL la nivelul suprafeței celulare, crește preluarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând astfel numărul total de particule VLDL și LDL.

Efecte farmacodinamice

Ezetimib

Ezetimibul se fixează la nivelul marginii în perie din intestinul subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la scăderea eliberării de colesterol (absorbit intestinal) din ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic desfășurat cu durată de 2 săptămâni efectuat la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală de colesterol cu 54%, comparativ cu placebo.

O serie de studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimib în inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția de colesterol marcat cu [¹⁴C], fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Studiile epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică de colesterol total și LDL-colesterol, și invers proporțional cu concentrația plasmatică de HDL-colesterol.

Administrarea ezetimibului în asociere cu o statină este eficace în scăderea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și istoric de sindrom coronarian acut (SCA).

Rosuvastatina

Rosuvastatina reduce concentrațiile plasmatice crescute de LDL-colesterol, colesterol total și trigliceride, și crește concentrația plasmatică de HDL-colesterol. De asemenea, scade ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 2). Rosuvastatina de asemenea scade raportul între LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

Tabel 2: Răspunsul în funcție de doza administrată, la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIa și IIb) (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Ezetimib

În studiile clinice controlate, ezetimib, fie administrat ca monoterapie, fie administrat concomitent cu o statină, a redus semnificativ C-total, LDL-C, Apo B și TG și a crescut HDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 769 de pacienți cu hipercolesterolemie care primeau deja monoterapie cu statine și nu atingeau obiectivul de LDL-C conform Programului Național de Educație privind Colesterolul (NCEP) (2,6 – 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale) au fost randomizați pentru a primi fie ezetimib 10 mg, fie placebo, în plus față de tratamentul curent cu statină.

Dintre pacienții tratați cu statine care nu au atins obiectivul de LDL-C la momentul inițial (~82%), un număr semnificativ mai mare de pacienți randomizați pentru a li se administra ezetimib și-au atins obiectivul de LDL-C la finalul studiului, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo, 72% și, respectiv, 19%. Reducerile corespunzătoare de LDL-C au fost semnificativ diferite (25% pentru ezetimib, comparativ cu 4% pentru placebo). În plus, ezetimib, adăugat la terapia cu statine în curs, a redus semnificativ C-total, Apo B, trigliceridele și a crescut HDL-C, comparativ cu placebo. Ezetimib sau placebo adăugate la terapia cu statine au redus proteina C reactivă mediană cu 10% sau 0% față de valoarea inițială.

În 2 studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuate la 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, ezetimib 10 mg a redus semnificativ C-total (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) și trigliceridele (8%) și a crescut HDL-C (3%) comparativ cu placebo. În plus, ezetimib nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și, similar altor medicamente hipolipemiante, nu a afectat producția de hormoni steroizi proveniți din glanda corticosuprarenală.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este eficace la adulții cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și în cadrul unor grupe speciale de pacienți precum diabetici sau pacienți cu hipercolesterolemie familială.

Din datele cumulate ale studiului de fază III, s-a demonstrat că rosuvastatina este eficientă în tratarea majorității pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (LDL-C valoare medie inițială de

aproximativ 4,8 mmol/l) conform obiectivelor recomandate de Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu 10 mg au atins obiectivele EAS pentru nivelurile de LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu amplu, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, au primit rosuvastatină 20-80 mg într-un program de creștere accelerată a dozei. Toate dozele au demonstrat un efect benefic asupra parametrilor lipidici și asupra tratamentului pentru atingerea obiectivelor vizate. După creșterea treptată la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C a scăzut cu 53%. 33 % dintre pacienți au atins obiectivele EAS pentru nivelurile de LDL-C (< 3 mmol/l).

Într-un studiu clinic deschis, cu creștere accelerată a dozei, 42 de pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă au fost evaluați cu privire la răspunsul la doze de rosuvastatină de 20-40 mg. În populația generală, scăderea medie a valorii LDL-C a fost de 22%.

Combinatia cu doză fixă ezetimib + rosuvastatină

Combinatia cu doză fixă de rosuvastatină și ezetimib 10 mg a permis scăderi mai mari ale colesterolului LDL și a permis unui număr mai mare de pacienți să atingă obiectivele privind colesterolul LDL. Acest lucru a fost demonstrat într-un studiu clinic cu 469 de pacienți, care au fost repartizați aleatoriu la rosuvastatină în monoterapie sau în combinație cu ezetimib timp de 6 săptămâni.

Combinatia cu doză fixă de rosuvastatină + ezetimib a redus colesterolul LDL semnificativ mai mult decât rosuvastatina (3,4 mmol/l vs. 2,8 mmol/l). Alte componente ale profilului lipidic/lipoproteinic au fost, de asemenea, semnificativ ($p < 0,001$) ameliorate cu rosuvastatină + ezetimib. Ambele tratamente au fost în general bine tolerate.

Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durata de 6 săptămâni, a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg) adăugat la terapia stabilă cu rosuvastatină față de creșterea treptată a dozei de rosuvastatină de la 5 la 10 mg sau de la 10 la 20 mg.

Populația în studiu a inclus 440 de subiecți cu risc moderat crescut/crescut de boală coronariană, cu niveluri de colesterol-LDL mai mari decât valorile recomandate în Panelul III al PNEC privind Programul de tratament al adulților (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (<100 mg/dl pentru subiecții cu risc moderat crescut/crescut, fără boală vasculară aterosclerotică sau <70 mg/dl pentru subiecții cu risc crescut cu boală vasculară aterosclerotică). Datele cumulate au demonstrat că ezetimib asociat cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg a scăzut colesterolul LDL cu 21%. În schimb, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a scăzut colesterolul LDL cu 5,7%. Ezetimib asociat cu rosuvastatină 5 mg a scăzut colesterolul LDL mai mult decât rosuvastatina 10 mg individual, iar ezetimib asociat cu rosuvastatină 10 mg a scăzut colesterolul LDL mai mult decât rosuvastatina 20 mg. Comparativ cu creșterea treptată a dozei de rosuvastatină, tratamentul suplimentar cu ezetimib a permis atingerea unor niveluri semnificativ mai mari de colesterol LDL de <70 sau <100 mg/dl și <70 mg/dl la toți subiecții; a scăzut semnificativ mai mult C-total, colesterolul fără lipoproteine cu densitate mare și apolipoproteina B; și a avut efecte similare asupra altor parametri lipidici.

În concluzie, comparativ cu dublarea creșterii treptate a dozei de rosuvastatină, ezetimib 10 mg adăugat la doza stabilă de rosuvastatină 5 mg sau 10 mg a ameliorat suplimentar mai mulți parametri lipidici.

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). Criteriul de evaluare principal final ATP III LDL colesterol a fost atins în mod semnificativ de mai mulți pacienți care au primit rosuvastatină+ezetimib decât rosuvastatină în monoterapie (< 100 mg/dl, 94,0% față de 79,1%, $p < 0,001$). Rosuvastatina 40 mg a fost eficientă în ameliorarea profilului lipidic aterogen la această populație cu risc crescut.

Un studiu GRAVITY, clinic randomizat, deschis, cu durata de 12 săptămâni, a investigat nivelul de reducere a LDL colesterol în fiecare braț de tratament (rosuvastatină 10 mg + ezetimib 10 mg, rosuvastatină 20 mg+ezetimib 10 mg; simvastatină 40 mg+ezetimib 10 mg, simvastatină 80 mg+ezetimib 10 mg). Reducerea LDL colesterolului față de momentul inițial prin combinații cu doze mici de rosuvastatină a fost cu 59,7% semnificativ superioară față de combinații cu doze mici de simvastatină, cu 55,2% ($p < 0,05$). Tratamentul cu combinații cu doze mari de rosuvastatină a scăzut

LDL colesterol cu 63,5% în comparație 57,4% în cazul combinațiilor cu doze mari de simvastatină ($p < 0,001$).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Zevastor Duo 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

Tratamentul cu combinația cu doză fixă de rosuvastatină și ezetimib

Utilizarea concomitentă de rosuvastatină 10 mg și ezetimib 10 mg a dus la o creștere de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la subiecții cu hipercolesterolemie. Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib, sub formă de reacții adverse.

Absorbție

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic (ezetimib-glucuroconjugat) farmacologic activ. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuroconjugat și 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută pentru ezetimib nu poate fi determinată, deoarece compusul este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei injectabile. Administrarea împreună cu alimente (mese bogate în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut efect asupra biodisponibilității orale pentru ezetimib comprimate 10 mg. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Rosuvastatină

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

Distribuție

Ezetimib

Ezetimibul și ezetimib-glucuroconjugatul sunt legate în procent de 99,7% și respectiv 88-92% de proteinele plasmatice la om.

Rosuvastatină

Rosuvastatina este preluată în cea mai mare parte de către ficat, care este principalul sediu pentru sinteza de colesterol și clearance al LDL-C. Volumul de distribuție pentru rosuvastatină este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină este legată de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Ezetimib

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

Rosuvastatină

Rosuvastatina este metabolizată în proporție mică (aproximativ 10%). Studiile de metabolizare *in vitro*, utilizând hepatocite umane, indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin intermediul citocromului P450. CYP2C9 este principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-demetil și lactonă. Metabolitul N-demetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât

rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina este responsabilă de peste 90% din activitatea de inhibare a HMG-CoA reductazei circulante.

Eliminare

Ezetimib

După administrarea orală de ezetimib- ^{14}C (20 mg) la subiecții umani, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală din plasmă. 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.

Rosuvastatină

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este eliminată nemodificată prin materiile fecale (incluzând substanța activă absorbită și neabsorbită), cantitatea rămasă fiind eliminată prin urină. Aproximativ 5% este excretată urinar, sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea de doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 l/oră (coeficient de variație 21,7%). Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici după doze zilnice repetate.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, ASC medie pentru ezetimib 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 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 pentru cantitatea totală de ezetimib 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), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Rosuvastatină

Într-un studiu care a inclus pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică nu s-au înregistrat dovezi ale unei expuneri crescute la rosuvastatină, la pacienții cu insuficiență hepatică scor Child-Pugh ≤ 7 . Cu toate acestea, doi pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh 8 și respectiv, 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori, comparativ cu pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh mai mic. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh peste 9.

Insuficiență renală

Ezetimib

După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă ($n = 8$; clearance mediu al creatininei $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib 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.

Rosuvastatină

Într-un studiu efectuat la pacienți cu grade diferite de afectare renală, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei sau metabolitului N-demetilat. Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice a rosuvastatinei și o creștere de 9 ori a concentrației plasmatice a metabolitului N-demetilat, comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la pacienții care efectuau ședințe de hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari, comparativ cu cele înregistrate la voluntarii sănătoși.

Vârsta și sex

Ezetimib

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-C și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

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

Rosuvastatina

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei. Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă pare a fi similară sau mai mică decât cea de la pacienții adulți cu dislipidemie (vezi mai jos “Copii și adolescenți”).

Rasă

Rosuvastatina

Studiile de farmacocinetică au indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și C_{max} mediane la subiecții de rasă galbenă -asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu cei de rasă albă -caucazieni. Rasa indo-asiatică prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC și C_{max} mediane. O analiză de farmacocinetică populațională nu a găsit diferențe clinice semnificative de farmacocinetică între subiecții de rasă albă (caucazieni) și rasă neagră.

Polimorfism genetic

Rosuvastatina

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 scăzută de rosuvastatină.

Copii și adolescenți

Ezetimib

Farmacocinetica ezetimibului la copii cu vârsta ≥ 6 ani este similară cu cea a adulților. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru populația pediatrică cu vârsta <6 ani. Experiența clinică în ceea ce privește pacienții copii și adolescenți include pacienți cu HHoF, HHef, sau sitosterolemie.

Rosuvastatina

În cadrul a două studii farmacocinetice cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani sau 6-17 ani (în total 214 pacienți) și care prezentau hipercolesterolemie familială heterozigotă s-a demonstrat că expunerea acestora este comparativă sau mai mică față de expunerea la adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost predictibilă funcție de doză și timp pe o perioadă de 2 ani.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile în care s-a administrat asocierea de ezetimib și 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 interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani 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 și de 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metabolizii activi).

Administrarea concomitentă de ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femelele gestante de iepure a fost observat un număr redus de malformații scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro* cu ezetimib în monoterapie sau asociat cu statine, nu a fost identificat un potențial genotoxic.

Ezetimib

Studiile cu privire la toxicitatea cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg și zi) concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durata de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepatobiliare.

Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

Testele de carcinogenitate pe termen lung cu ezetimib au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la femele și masculii de șobolan și nici nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolan sau iepure, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg greutate corporală/zi.

Administrarea concomitentă de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioretale.

Rosuvastatină

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Testele specifice pentru efectele asupra hERG nu au fost evaluate. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care s-au observat la animale, în cazul expunerii la doze similare celor clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate după doze repetate, la șoareci, șobolani s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatului, care par a fi din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei și într-o mai mică măsură efecte la nivelul vezicii biliare la câine dar nu și la maimuță. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuță și câine. La șobolan toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost obiectivă, cu talie, greutate și supraviețuire redusă a puilor la doze materne toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori peste nivelul terapeutic de expunere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Crospovidonă tip A
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă K 30
Stearat de magneziu

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.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA/Al/PVC/Al conținând 28, 30, 56, 60, 84 și 90 de comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA
Str. Valea Lupului, Nr. 1, Municipiul Iași, Jud. Iași,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16357/2025/01-06

16358/2025/01-06

16359/2025/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025