

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rozetin 5 mg/10 mg comprimate filmate

Rozetin 10 mg/10 mg comprimate filmate

Rozetin 20 mg/10 mg comprimate filmate

Rozetin 40 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rozetin 5 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 5,20 mg (echivalent la rosuvastatină 5 mg) și ezetimib 10 mg.

Rozetin 10 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 10,40 mg (echivalent la rosuvastatină 10 mg) și ezetimib 10 mg.

Rozetin 20 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 20,80 mg (echivalent la rosuvastatină 20 mg) și ezetimib 10 mg.

Rozetin 40 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină calcică 41,60 mg (echivalent la rosuvastatină 40 mg) și ezetimib 10 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Rozetin 5 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 200,50 mg (echivalent cu lactoză anhidră 190,47 mg).

Rozetin 10 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 200,50 mg (echivalent cu lactoză anhidră 190,47 mg).

Rozetin 20 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 200,50 mg (echivalent cu lactoză anhidră 190,47 mg).

Rozetin 40 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 205,54 mg (echivalent cu lactoză anhidră 195,26 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Rozetin 5 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben deschis, cu diametrul de aproximativ 10 mm, inscripționate cu „EL5” pe una din fețe.

Rozetin 10 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare bej, cu diametrul de aproximativ 10 mm, inscripționate cu „EL4” pe una din fețe.

Rozetin 20 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, cu diametrul de aproximativ 10 mm, inscripționate cu „EL3” pe una din fețe.

Rozetin 40 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 10 mm, inscripționate cu „EL2” pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

### Hipercolesterolemie primară/Hipercolesterolemie familială forma homozigotă (HoFH)

Rozetin este indicat în tratamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și nonfamilială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă, ca adjuvant la regimul alimentar, pentru înlocuirea tratamentului la pacienții adulți care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, care trebuie continuat pe durata tratamentului cu Rozetin.

Rozetin nu este adecvat pentru tratamentul inițial. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

Pacientul trebuie să utilizeze concentrația corespunzătoare tratamentului său anterior.

Doza recomandată este de 1 comprimat de Rozetin pe zi.

### *Administrarea în asociere cu chelatori de acizi biliari*

Rozetin trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte de, fie după 4 ore sau mai mult de la utilizarea unui chelator 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 de ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg de rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Insuficiență renală*

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei <60 ml/min), doza inițială recomandată de rosuvastatină este de 5 mg.

Utilizarea Rozetin în doza de 40 mg/10 mg este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă, este contraindicată utilizarea Rozetin în orice doză (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Rasă*

La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute la rosuvastatină (vezi pct. 4.4 și 5.2). La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină de 5 mg. Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Pentru inițierea tratamentului sau pentru ajustarea dozei, trebuie utilizate substanțele active administrate individual. Administrarea Rozetin 40 mg/10 mg comprimate filmate este contraindicată la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Polimorfisme genetice*

Este cunoscut faptul că anumite tipuri de polimorfisme genetice pot duce la o creștere a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă administrarea unei doze zilnice mai mici de Rozetin.

### *Factori predispozanți pentru miopatie*

La pacienții care au factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată de rosuvastatină este de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Pentru inițierea tratamentului sau pentru ajustarea dozei, trebuie utilizate substanțele active administrate individual. **Utilizarea Rozetin 40 mg/10 mg comprimate filmate este contraindicată la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).**

### *Tratament concomitent*

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP1B1) și proteinele care determină rezistență în cancerul mamar (Breast Cancer Resistant Proteins BCRP)). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdomioliză) este crescut atunci când Rozetin este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei, din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporină și anumiți inhibitori de protează care includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5).

Ori de câte ori este posibil, trebuie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Rozetin. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Rozetin este inevitabilă, trebuie evaluate cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Rozetin poate fi administrat în orice moment al zilei, 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 aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).
- Prezența unei boli hepatice active sau a unor creșteri inexplicabile, persistente, ale concentrațiilor serice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a concentrațiilor serice ale transaminazelor de peste 3x limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu miopatie (vezi pct. 4.4).
- La pacienții tratați concomitent cu o combinație de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).
- La pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Utilizarea dozei de 40 mg/10 mg este contraindicată la pacienții care au factori predispozanți pentru miopatie/rhabdomioliză. Asemenea factori includ:

- Insuficiență renală moderată (clearance al creatininei <60 ml/min).
- Hipotiroidie.
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare.
- Antecedente de toxicitate musculară, după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau a unui fibrat.
- Abuz de alcool etilic.
- Situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatică ale rosuvastatinei.
- Pacienți de origine asiatică.
- Utilizare concomitentă de fibrați.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Efecte asupra mușchilor striati

La pacienții tratați cu rosuvastatină în orice doză și, în special, cu doze mai mari de 20 mg, au fost raportate efecte asupra mușchilor striati, de exemplu mialgii, miopatie și, rar, rabdomioliză. Ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, frecvența raportată a rabdomiolizei asociată cu rosuvastatina în cadrul experienței după punerea pe piață este mai mare pentru dozele de 40 mg. Din experiența cu ezetimib ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar atunci când ezetimibul a fost administrat în monoterapie și foarte rar atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu alte medicamente cunoscute că prezintă un risc crescut de rabdomioliză.

Dacă este suspectată apariția miopatiei pe baza simptomelor musculare sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei, trebuie întrerupt imediat tratamentul cu Rozetin sau cu oricare dintre aceste medicamente pe care pacientul le utilizează concomitent. Toți pacienții care încep tratamentul cu Rozetin trebuie informați în legătură cu riscul de miopatie și sfătuiți să raporteze imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

##### Determinarea creatin-kinazei

Concentrația plasmatică a creatin-kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CK, care poate influența interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrația plasmatică inițială a CK este semnificativ crescută, comparativ cu valoarea normală ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ), trebuie efectuat un test de confirmare în decurs de 5-7 zile. Nu trebuie inițiat tratamentul dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK  $> 5 \times \text{LSVN}$ .

##### *Înainte de începerea tratamentului*

Este necesară prudență la pacienții care au factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză.

Asemenea factori includ:

- Insuficiență renală,
- Hipotiroidie,
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare,
- Antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau a unui fibrat,
- Abuz de alcool etilic,
- Vârsta  $> 70$  ani,
- Situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2),
- Utilizare concomitentă de fibrați.

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul posibilului beneficiu și se recomandă monitorizare clinică. Nu trebuie inițiat tratamentul în cazul în care concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt semnificativ crescute ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ).

##### *În timpul tratamentului*

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat dureri musculare inexplicabile, slăbiciune sau crampe musculare, în special dacă se asociază cu stare generală de rău sau febră. La acești pacienți, trebuie determinată concentrația plasmatică a CK. Dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt mult crescute ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar dacă concentrațiile plasmatice ale CK sunt  $\leq 5 \times \text{LSVN}$ ), tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomatologia se remite și valorile CK revin la normal, se poate lua în considerare reintroducerea tratamentului cu rosuvastatină sau cu un alt inhibitor al HMG-CoA reductazei, în cea mai mica doză posibilă, cu monitorizarea atentă a pacientului. Nu se impune monitorizarea de rutină a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară proximală și concentrații serice crescute ale creatin kinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

În studiile clinice la un număr mic de pacienți la care s-a administrat rosuvastatină concomitent cu alte medicamente nu s-a înregistrat nicio dovadă a creșterii reacțiilor adverse asupra mușchilor scheletici. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei concomitent cu derivați de acid fibric, inclusiv gemfibrozilul, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori de proteaze și macrolide antibacteriene, a fost observată o creștere a incidenței miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Din acest motiv, nu se recomandă asocierea rosuvastatinei cu gemfibrozilul. Beneficiul obținut prin modificările suplimentare ale lipidemiei prin asocierea rosuvastatinei cu fibratii sau niacina trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri. Este contraindicată administrarea concomitentă a dozei de 40 mg de rosuvastatină cu un fibrat (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Rozetin nu trebuie administrat niciunui pacient cu o afecțiune acută, gravă, sugestivă pentru miopatie sau care predispozează la dezvoltarea insuficienței renale secundare rhabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe sau convulsii necontrolate).

#### Efecte hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor ( $\geq 3 \times$  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 trebuie redusă în cazul în care concentrația serică a transaminazelor depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale. Frecvența de raportare pentru evenimentele hepatice grave (constând în principal în creșteri ale transaminazelor hepatice), în timpul utilizării după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară determinată de hipotiroidie 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, Rozetin nu este recomandat acestor pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Boală 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 boli hepatice.

#### Efecte renale

La pacienții tratați cu doze 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 ar fi predictivă pentru afecțiuni renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Frecvența de raportare pentru evenimentele renale grave, în timpul utilizării după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg. La pacienții tratați cu doza de 40 mg, trebuie luată în considerare o evaluare a funcției renale în timpul controalelor de rutină.

#### Diabet zaharat

Există unele dovezi care sugerează că statinele, prin efect de clasă, cresc glicemia și, la anumiți pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular de către statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții care prezintă risc (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 și 6,9 mmol/l, indice de masă corporală  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic în conformitate cu ghidurile naționale.

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

### 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). Manifestările apărute pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient dezvoltă pneumopatie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

### Inhibitori de protează

La subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină concomitent cu diferiți inhibitori de protează în combinație cu ritonavir, s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. La pacienții cu HIV tratați cu inhibitori de protează, trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii concentrației de lipide prin utilizarea Rozetin, cât și posibila creștere a concentrației plasmatice de rosuvastatină în cazul inițierii și creșterii treptate a dozelor de rosuvastatină. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează, cu excepția cazului în care doza de rosuvastatină este ajustată (vezi pct. 4.2 și 4.5).

### Fibrați

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

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

### Anticoagulante

Dacă Rozetin este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluidionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

### Ciclosporină

Vezi pct. 4.3 și 4.5.

### Acid fusidic

Rozetin nu trebuie utilizat concomitent cu forme farmaceutice administrate pe cale sistemică ale acidului fusidic sau timp de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților la care utilizarea pe cale sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri de deces), la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic concomitent cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului dacă apar orice simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statină poate fi reintrodus la 7 zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În situații excepționale, atunci când administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic este necesară, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de Rozetin și acid fusidic trebuie luată în considerare numai după evaluarea fiecărui caz în parte și sub supraveghere medicală atentă.

### Rasă

Studiile de farmacocinetică indică o expunere crescută la rosuvastatină la subiecții asiatici, comparativ cu cei caucazieni (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației în doză fixă ezetimib+rosuvastatină la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite, prin urmare nu este recomandată pentru utilizare la această grupă de pacienți.

### Rozetin conține lactoză monohidrat și sodiu

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

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*

Este contraindicată administrarea concomitentă de Rozetin și ciclosporină, din cauza rosuvastatinei (vezi pct. 4.3). În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost, în medie, de 7x mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă nu a influențat concentrațiile plasmatice de ciclosporină. Într-un studiu efectuat la 8 pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min, tratați cu doză stabilă de ciclosporină, administrarea concomitentă a unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori cuprinse între 2,3 și 7,9 ori) a ASC medii a ezetimibului, față de o populație de control sănătoasă dintr-un alt studiu (n=17), la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, tratat concomitent cu ciclosporină și alte medicamente, a prezentat o expunere la ezetimib total de 12 ori mai mare, comparativ cu grupul de control corespunzător, la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu 2 faze, efectuat la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib pentru o perioadă de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină administrată în ziua a 7-a a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (cu un interval al valorilor cuprins între scăderi de 10% și creșteri de 51%), comparativ cu administrarea în monoterapie a unei doze unice de 100 mg ciclosporină. La pacienții cu transplant renal, nu a fost inițiat niciun studiu controlat care să urmărească efectul expunerii la administrarea concomitentă de ezetimib și ciclosporină.

###### *Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante*

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

##### Asocieri nerecomandate

###### *Fibrați și alte medicamente hipolipemiante*

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să cunoască riscul posibil de colelitiază și afectare a veziculei biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiiza, sunt indicate investigații la nivelul veziculei biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8). Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a dus la o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv, de 1,7 ori). Nu a fost studiată administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați. Fibrații pot duce la creșterea excreției de colesterol în bilă, ceea ce duce la apariția colelitiizei. În studiile efectuate la animale, ezetimibul a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în lichidul biliar din vezicula biliară, dar nu la toate speciile (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o dublare a  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studii de interacțiune specifice, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante cu fenofibratul; cu toate acestea, este posibilă o interacțiune farmacodinamică. Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacina (acid nicotinic) în doze hipolipemiante ( $\geq 1$  g pe zi) cresc riscul de miopatie în cazul administrării concomitente cu inhibitorii de HMG-CoA reductază, probabil din cauză că aceștia pot produce miopatie și în cazul administrării în monoterapie. Este contraindicată administrarea dozei de 40 mg/10 mg în asociere cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4).

###### *Inhibitori de protează*

Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează poate determina o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). Într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și a unui medicament

cu combinația în doză fixă cu 2 inhibitori de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ 3 ori a ASC pentru rosuvastatină și, respectiv, de aproximativ 7 ori pentru  $C_{max}$ . Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă a ajustărilor dozelor pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

#### *Inhibitori ai proteinelor transportoare*

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

#### *Acid fusidic*

Riscul de miopatie, inclusiv rabdmioliză, poate fi crescut atunci când se administrează concomitent acid fusidic pe cale sistemică cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamic, fie farmacocinetic, sau ambele) nu este încă cunoscut. Au existat raportări de rabdmioliză (inclusiv unele cazuri de deces), la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic concomitent cu statine. Dacă tratamentul cu acid fusidic administrat pe cale sistemică este necesar, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată 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, nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care să rezultate din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (inhibitor al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (inhibitor al izoenzimelor CYP2A6 și CYP3A4).

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimibul nu are efect inductor asupra enzimelor citocromului P450, implicate în procesul de metabolizare a 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 viteza absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului. Această viteză de absorbție scăzută nu este considerată semnificativă clinic.

Administrarea rosuvastatinei concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere de aproximativ 50% a concentrației plasmatice de rosuvastatină. Acest efect a fost ameliorat atunci când antiacidul a fost administrat 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 concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ezetimibul total (ezetimib+ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Reducerea incrementală a concentrațiilor plasmatice ale lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) indusă de administrarea concomitentă de ezetimib și colestiramină poate fi scăzută prin această interacțiune (vezi pct. 4.2).

##### *Anticoagulante, antagoniști ai vitaminei K*

Într-un studiu efectuat la 12 bărbați adulți sănătoși, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină. Cu toate acestea, în cadrul experienței de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă



Rozetin este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea treptată a dozei de rosuvastatină la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamina K (de exemplu warfarină sau alte anticoagulante cumarinice) poate determina creșterea INR. Întreruperea sau reducerea treptată a dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În aceste situații, este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

#### *Eritromicină*

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a determinat o reducere cu 20% a  $ASC_{(0-t)}$  și cu 30% a  $C_{max}$  ale rosuvastatinei. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea motilității intestinale determinate de eritromicină.

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

Administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea ASC a etinil-estradiolului și norgestrelului cu 26% și, respectiv, cu 34%. Aceste concentrații plasmatice crescute trebuie luate în considerare atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacientele care utilizează rosuvastatină concomitent cu TSH și, din acest motiv, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, această administrare concomitentă a fost utilizată extensiv în studii clinice și a fost bine tolerată.

În studiile clinice privind interacțiunile, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel).

#### *Statine*

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

#### *Alte medicamente*

Pe baza datelor din studii de interacțiune specifice cu rosuvastatină, nu este așteptată nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxina. În studiile clinice privind interacțiunile, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsonei, dextrometorfanului, digoxinei, glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, atunci când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina administrată concomitent cu ezetimib nu a avut efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

#### *Ezetimib/rosuvastatină*

Administrarea concomitentă de 10 mg rosuvastatină și 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 1,2 ori a ASC pentru rosuvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (Tabel 1). Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică în ceea ce privește reacțiile adverse între rosuvastatină și ezetimib (vezi pct. 4.4).

#### Interacțiuni care impun ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi, de asemenea, Tabelul 1)

În cazul în care este necesar să se administreze concomitent rosuvastatină cu alte medicamente cu efect cunoscut de creștere a expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate.

Trebuie început cu o doză de 5 mg de rosuvastatină o dată pe zi dacă creșterea așteptată a expunerii (ASC) este de aproximativ 2 ori sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească pe aceea pentru o doză zilnică de rosuvastatină de 40 mg, utilizată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu, o doză de 20 mg de rosuvastatină cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg de rosuvastatină 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, nu trebuie scăzută doza inițială, dar este necesară precauție în cazul creșterii dozei de rosuvastatină peste 20 mg.

Tabelul 1: Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare) conform studiilor clinice publicate

<b>Creștere a ASC pentru rosuvastatină de 2 ori sau mai mare de 2 ori</b>
---

<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament cu rosuvastatină</b>	<b>Modificarea a ASC a rosuvastatinei*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) o dată pe zi pentru 15 zile	10 mg doză unică	7.4 ori ↑
Ciclosporină 75 mg – 200 mg de două ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	7.1 ori ↑
Darolutamidă 600 mg de două ori pe zi, 5 zile	5 mg, doză unică	5.2 ori ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	3.1 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg doză unică	3.8- ori ↑
Simeprevir 150 mg, o dată pe zi, 7 zile	10 mg doză unică	2.8 ori ↑
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	2.7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi / dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	2.6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	2.3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	2.2 ori ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	2.1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la 24 de ore	20 mg, doză unică	2 ori ↑
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	1.9 ori ↑
<b>Creștere a ASC pentru rosuvastatină mai mică de 2 ori</b>		
<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament cu rosuvastatină</b>	<b>Modificarea a ASC a rosuvastatinei*</b>
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	1.6 ori ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	1.5 ori ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	1.4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	1.4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	**1.4 ori ↑
Ezetimib 10 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, o dată pe zi, 14 zile	**1.2 ori ↑
<b>Scădere a ASC pentru rosuvastatină</b>		
<b>Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează</b>	<b>Schema de tratament cu rosuvastatină</b>	<b>Modificarea a ASC a rosuvastatinei*</b>
Eritromicină 500 mg de patru ori	80 mg, doză unică	20% ↓

pe zi, 7 zile		
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 procent reprezintă diferența procentuală raportată la rosuvastatina administrată în monoterapie.</p> <p>Creșterea este indicată prin "↑", scăderea este indicată prin "↓".</p> <p>** Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune cu doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ.</p> <p>ASC= aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp</p>		

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

Aleglitazar 0,3 mg administrare la 7 zile; fenofibrat 67 mg, de 3 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; rifampicină 450 mg, o dată pe zi, 7 zile; silimarină 140 mg, de trei ori pe zi, 5 zile.

#### Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

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

Rozetin este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Sarcina

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

Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial al inhibării HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale au furnizat dovezi limitate de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În cazul în care o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării Rozetin, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

##### Alăptarea

Studiile la șobolan au arătat că ezetimibil este excretat în laptele matern. Nu este cunoscut dacă ezetimibil este excretat în laptele uman.

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 din studiile clinice legate de efectele ezetimibului sau ale rosuvastatinei asupra fertilității la om. Ezetimibil nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele; rosuvastatina la doze mai mari a demonstrat toxicitate testiculară la maimuțe și câini (vezi pct.5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie luat în considerare faptul că au fost raportate amețeli în timpul tratamentului.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate anterior la una dintre componentele individuale (ezetimib sau rosuvastatină) pot fi posibile reacții adverse ale Rozetin.

În studii clinice cu durată de până la 112 săptămâni, a fost administrată zilnic doza de 10 mg ezetimib, 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, în general, ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului indusă de apariția reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Reacțiile adverse observate în cursul tratamentului cu rosuvastatină sunt, în general, ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% din pacienții tratați cu rosuvastatină s-au retras din cauza evenimentelor adverse.

Conform datelor disponibile, 1200 de pacienți au primit combinația în doză fixă de rosuvastatină și ezetimib în studiile clinice. Așa cum s-a raportat în literatura publicată, cele mai frecvente evenimente adverse legate de tratamentul combinat cu rosuvastatină + ezetimib la pacienții cu hipercolesterolemie sunt creșterea valorilor transaminazelor hepatice, tulburările gastro-intestinale și durerile musculare. Acestea sunt reacții adverse cunoscute ale substanțelor active. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică, în ceea ce privește efectele adverse, între rosuvastatină și ezetimib (vezi pct. 5.2).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), 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 pot fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări hematologice și limfatice	rare	trombocitopenie <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	trombocitopenie <sup>5</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	rare	reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate (incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem) <sup>5</sup>
Tulburări endocrine	frecvente	diabet zaharat <sup>1, 2</sup>
Tulburări metabolice și de nutriție	mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut <sup>3</sup>
Tulburări psihice	cu frecvență necunoscută	depresie <sup>2, 5</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	cefalee <sup>2, 4</sup> , amețea <sup>2</sup>
	mai puțin frecvente	parestezie <sup>4</sup>
	foarte rare	polineuropatie <sup>2</sup> , pierdere a memoriei <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	neuropatie periferică <sup>2</sup> , tulburări ale somnului (incluzând insomnie și coșmaruri) <sup>2</sup> , amețeli <sup>5</sup> ; parestezii <sup>5</sup>
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	bufeuri <sup>3</sup> , hipertensiune arterială <sup>3</sup>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	mai puțin frecvente	tuse <sup>3</sup>

	cu frecvență necunoscută	tuse <sup>2</sup> , dispnee <sup>2,5</sup>
Tulburări gastrointestinale	frecvente	constipație <sup>2</sup> , greață <sup>2</sup> , durre abdominală <sup>2,3</sup> , diaree <sup>3</sup> , flatulență <sup>3</sup>
	mai puțin frecvente	dispepsie <sup>3</sup> , boală de reflux gastroesofagian <sup>3</sup> , greață <sup>3</sup> , xerostomie <sup>4</sup> , gastrită <sup>4</sup>
	rare	pancreatită <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	diaree <sup>2</sup> , pancreatită <sup>5</sup> , constipație <sup>5</sup>
Tulburări hepatobiliare	rare	creștere a valorilor transaminazelor hepatice <sup>2</sup>
	foarte rare	icter <sup>2</sup> , hepatită <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	hepatită <sup>5</sup> , colelitiază <sup>5</sup> , colecistită <sup>5</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	mai puțin frecvente	prurit <sup>2,4</sup> , erupție cutanată tranzitorie <sup>2,4</sup> , urticarie <sup>2,4</sup>
	cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , eritem polimorf <sup>5</sup>
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente	mialgie <sup>2,4</sup>
	mai puțin frecvente	artralgie <sup>3</sup> , spasme musculare <sup>3</sup> , durere la nivelul gâtului <sup>3</sup> , dorsalgie <sup>4</sup> , slăbiciune musculară <sup>4</sup> , durere la nivelul extremităților <sup>4</sup>
	rare	miopatie (incluzând miozită) <sup>2</sup> , rabdomioliză <sup>2</sup> sindrom asemănător cu lupusul, ruptură musculară
	foarte rare	artralgie <sup>2</sup>
	cu frecvență necunoscută	miopatie necrozantă mediată imun <sup>2</sup> , afecțiuni ale tendoanelor (complicate uneori prin rupturi) <sup>2</sup> , mialgie <sup>5</sup> ; miopatie/rabdomioliză <sup>5</sup> (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	foarte rare	hematurie <sup>2</sup>
Tulburări ale aparatului genital și sânului	foarte rare	ginecomastie <sup>2</sup>
Investigații diagnostice	frecvente	valori crescute ale ALT și/sau ale AST <sup>4</sup>
	mai puțin frecvente	valori crescute ale ALT și/sau ale AST <sup>3</sup> ; concentrație plasmatică crescută a CPK <sup>3</sup> ; valoare crescută a gammaglutamiltransferazei <sup>3</sup> ; valori anormale ale testelor funcției hepatice <sup>3</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	astenie <sup>2</sup> , fatigabilitate <sup>3</sup>
	mai puțin frecvente	durere toracică <sup>3</sup> , durere <sup>3</sup> , astenie <sup>4</sup> , edem periferic <sup>4</sup>
	cu frecvență necunoscută	edem <sup>2</sup> , astenie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun  $\geq 5,6$  mmol/L, IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială) – pentru rosuvastatină.

<sup>2</sup> Profilul reacțiilor adverse pentru rosuvastatină pe baza datelor din studiile clinice și experiența vastă de după punerea pe piață.

- <sup>3</sup> Ezetimib administrat în monoterapie. Reacțiile adverse au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib (N=2396) decât la cei la care s-a administrat placebo (N=1159).
- <sup>4</sup> Ezetimibul administrat în asociere cu o statină. Reacțiile adverse au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (N=11308), decât la cei tratați cu statină administrată în monoterapie (N=9361).
- <sup>5</sup> Reacții adverse suplimentare ale ezetimibului, raportate în cadrul experienței după punerea pe piață (cu sau fără statină).

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

#### Efecte renale

Proteinuria, în special de origine tubulară, detectată prin testarea cu stripuri urinare a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La < 1% din pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% din cei tratați cu 40 mg au survenit, într-un anumit moment pe parcursul tratamentului, modificări ale proteinelor urinare, de la absența acestora sau urme la valori ++ sau mai mult. O creștere mică (de la absența acestora sau urme până la valori +) a fost observată la administrarea dozelor de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare 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 afectarea renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată apariția hematuriei, iar datele furnizate de studiile clinice indică o incidență mică a acesteia.

#### 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 asociată 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 corelată cu doza a concentrațiilor plasmatică ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatică ale CK sunt mari (> 5 x LSVN) (vezi pct.4.4).

#### Efecte hepatice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină, a fost observată o creștere corelată cu doza a valorilor plasmatică ale transaminazelor; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

Frecvențele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând, în principal, în valori plasmatică crescute ale transaminazelor hepatice) sunt mai mari la administrarea unei doze de 40 mg.

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

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepționale de pneumopatie interstițială, în special în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

#### Valori ale testelor de laborator

În studiile clinice controlate, în cadrul cărora s-a utilizat administrarea în monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT și/sau AST  $\geq$  3 x LSVN, consecutiv) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile în cadrul cărora s-a utilizat administrarea asociată, incidența a fost de 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib administrat în asociere cu o statină și de 0,4% la pacienții tratați doar cu o statină. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază, iar valorile au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studii clinice, creșteri ale concentrațiilor plasmatică de CPK > 10 x LSVN au fost raportate la 4 din 1674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și la 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat în

asociere ezetimib și statină, comparativ cu 4 din 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 combinației în doză fixă ezetimib+rosuvastatină 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, cu durată de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CK >10 x LSVN și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice de 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 care a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 6 - 10 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau non-familială (n = 138), au fost observate creșteri ale ALT și/sau AST ( $\geq 3$  x LSVN, consecutiv) la 1,1% (1 pacient) din pacienții la care s-a administrat ezetimib, comparativ cu 0% în grupul în care s-a administrat placebo. Nu s-au înregistrat creșteri ale CPK ( $\geq 10$  x LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Într-un studiu clinic separat, la care au participat pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 - 17 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n=248), au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST ( $\geq 3$  x LSVN, consecutiv) la 3% (4 pacienți) din pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină, comparativ cu 2% (2 pacienți) din grupul în care s-a administrat simvastatină în monoterapie; în ceea ce privește creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de CPK, procentele au fost de 2% (2 pacienți) din pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 0% în grupul cu simvastatină în monoterapie ( $\geq 10$  x LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

Aceste studii nu au fost adecvate pentru compararea reacțiilor adverse 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

În caz de supradozaj, trebuie instituite 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 de 5000 mg/kg la șobolan și șoarece și de 3000 mg/kg la câine.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib: cele mai multe nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost grave.

### Rosuvastatină

Nu sunt publicate date 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 valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Este improbabil ca hemodializa să aibă beneficii.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai HMG-CoA reductazei în combinație cu alte medicamente care modifică profilul lipidic, rosuvastatină și ezetimib;  
Codul ATC: C10BA06.

#### Mecanism de acțiune

Colesterolul plasmatic provine din absorbție intestinală și sinteză endogenă. Rozetin conține ezetimib și rosuvastatină, 2 substanțe active hipolipemiente, care au mecanisme de acțiune complementare. Rozetin scade concentrațiile crescute ale colesterolului total (C-total), LDL-colesterolului (LDL-C), apolipoproteinei B (Apo B), trigliceridelor (TG), și non-HDL-C și crește complexul colesterol-lipoproteine cu densitate moleculară crescută (HDL-C) prin intermediul inhibării duale atât a absorbției colesterolului, cât și a sintezei acestuia.

#### *Ezetimib*

Ezetimibul se află într-o nouă clasă de compuși hipolipemianți care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimibul este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemizante (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterolic Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

#### *Rosuvastatină*

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care transformă 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A în mevalonat, un precursor al colesterolului. 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, crescând preluarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând astfel numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Ezetimib*

Ezetimibul se localizează la nivelul marginii țesutului vilos al intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol absorbit la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic cu durata de 2 săptămâni, efectuat la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimibul a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Au fost efectuate o serie de studii preclinice pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția de colesterol marcat cu [<sup>14</sup>C], 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 plasmatice a colesterolului total și a LDL-colesterolului și invers proporțional cu concentrația plasmatice a HDL-C.



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

#### *Rosuvastatină*

Rosuvastatina reduce concentrațiile plasmatice mari ale LDL-C, C-total și TG și crește concentrația plasmatică a HDL-colesterolului. De asemenea, scade valorile ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 2). Rosuvastatina reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

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

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

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

#### Eficacitate clinică și siguranță

##### *Ezetimib*

În studiile clinice controlate, ezetimibul administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, a scăzut 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, placebo-controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie care utilizau deja monoterapie cu statină și care nu îndeplineau obiectivul în ceea ce privește LDL-C (2,6 - 4,1 mmol/l [100 - 160 mg/dl] în funcție de caracteristicile de la momentul inițial) conform National Cholesterol Education Program (NCEP), au fost împărțiți randomizat să li se administreze fie ezetimib 10 mg, fie placebo în plus față de tratamentul curent cu statină.

Dintre pacienții tratați cu statină care nu îndeplineau criteriul de evaluare în ceea ce privește LDL-C la momentul inițial (aproximativ 82%), semnificativ mai mulți pacienți dintre cei cărora li s-a administrat ezetimib și-au atins criteriul de evaluare în ceea ce privește LDL-C la finalul studiului, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, 72% și, respectiv, 19%. Scăderile corespunzătoare ale LDL-C au fost semnificativ diferite (25% pentru ezetimib, comparativ cu 4% pentru placebo). În plus, ezetimibul adăugat tratamentului curent cu statină a scăzut semnificativ colesterolul total, Apo B, TG și a crescut HDL-colesterolul, comparativ cu placebo. Ezetimibul sau placebo adăugate tratamentului cu statină au scăzut valoarea mediană a proteinei C reactive cu 10% sau, respectiv, cu 0% față de momentul inițial.

În 2 studii clinice dublu-orb, randomizate, placebo-controlate, cu durată de 12 săptămâni, efectuate la 1719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, ezetimibul în doză de 10 mg a scăzut semnificativ colesterolul total (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%), și TG (8%) și a crescut HDL-C (3%), comparativ cu placebo. În plus, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și, similar altor medicamente hipolipemice, nu a afectat producția adrenocorticală de hormoni steroidieni.

##### *Rosuvastatină*

Rosuvastatina este eficientă la adulți cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă și la categoriile speciale de pacienți, cum sunt pacienți cu diabet zaharat sau pacienți cu hipercolesterolemie familială.

Din datele cumulate provenite din studii de fază III, rosuvastatina a demonstrat eficacitate în tratamentul majorității pacienților cu hipercolesterolemie de tip IIa și IIb (valoarea medie inițială a LDL-C de aproximativ 4,8 mmol/l) conform obiectivelor recunoscute ale ghidului Societății Europene de Ateroscleroză (European Atherosclerosis Society EAS; 1998); aproximativ 80% din pacienții tratați cu doza de 10 mg au atins obiectivele EAS pentru valorile LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu clinic extins, la 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă s-a administrat rosuvastatină în doze cuprinse între 20 mg și 80 mg, cu un design de creștere accelerată a dozei. Toate dozele au demonstrat un efect benefic asupra parametrilor lipidici și obiectivelor de atins ale tratamentului. După creșterea treptată a dozei până la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), valoarea LDL-C a scăzut cu 53%. 33% din pacienți au atins obiectivele ghidurilor EAS pentru valorile LDL-C (<3 mmol/l).

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

#### Asocierea ezetimib+rosuvastatină

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grup paralel, cu durata de 6 săptămâni a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg) adăugat la terapia stabilă cu rosuvastatină comparativ cu creșterea dozei de rosuvastatină 5 - 10 mg sau 10 - 20 mg (N = 440). Datele combinate au demonstrat că ezetimibul adăugat la doza stabilă de rosuvastatină de 5 mg sau 10 mg a redus LDL-C cu 21%. În schimb, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a redus LDL-C cu 5,7% (diferență între grupuri de 15,2%, p <0,001). În mod individual, combinația ezetimib+rosuvastatină 5 mg a redus LDL-C mai mult decât a făcut rosuvastatina 10 mg (12,3% diferență, p <0,001), și ezetimib + rosuvastatină 10 mg a redus LDL-C mai mult decât rosuvastatina 20 mg (diferență de 17,5%, p < 0,001).

Un studiu randomizat 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). În mod semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat combinația ezetimib + rosuvastatină și-au atins obiectivul de ATP III LDL-C față de rosuvastatina în monoterapie (<100 mg / dl, 94,0% față de, 79,1%, p <0,001). Rosuvastatina 40 mg a fost eficientă la îmbunătățirea profilului lipidic aterogen la această populație cu risc ridicat.

Un studiu randomizat, deschis, cu durata de 12 săptămâni, a investigat nivelul scăderii LDL în fiecare braț de tratament (ezetimib + rosuvastatină 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg). Scăderea față de valoarea inițială cu combinațiile de doză mică de rosuvastatină a fost de 59,7%, semnificativ superioară combinațiilor de doză mică de simvastatină, 55,2% (p <0,05). Tratamentul cu doza mare de rosuvastatină combinată a redus LDL-C cu 63,5%, comparativ cu o reducere de 57,4% cu combinația cu doză mare de simvastatină (p <0,001).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rozetin 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**

Nu există o interacțiune farmacocinetică semnificativă între cele 2 componente ale acestui medicament cu doză fixă.

Valorile medii ale ASC și  $C_{max}$  pentru ezetimibul total și rosuvastatină nu au fost diferite între grupurile în care s-au administrat în monoterapie sau în asociere rosuvastatina în doză de 10 mg și ezetimibul în doză de 10 mg.

#### Absorbție

##### *Ezetimib*

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic (ezetimib-glucuronoconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se atinge în decurs de 1-2 ore pentru

ezetimib-glucuroconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat forme injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului, atunci când a fost administrat sub forma unor comprimate de 10 mg. Ezetimibul 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*

La om, ezetimibul și ezetimibul-glucuroconjugat se leagă în proporție de 99,7% și, respectiv, între 88-92% de proteinele plasmatice.

#### *Rosuvastatină*

Rosuvastatina este preluată extensiv de către ficat, care este principalul sediu al sintezei colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul de distribuție plasmatică a rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină este legată de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

#### Metabolizare

##### *Ezetimib*

Ezetimibul este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate, s-a observat o metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimibul și ezetimibul-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 entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 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-demetilat și lactonă. Metabolitul N-demetilat 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-<sup>14</sup>C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au mai fost valori de radioactivitate detectabile în plasmă.

#### *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% se elimină 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 geometric 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 administrarea unor doze zilnice repetate.

#### Grupe speciale de pacienți:

##### *Insuficiență hepatică*

##### Ezetimib

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, ASC medie pentru ezetimibul 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), efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

##### Rosuvastatină

Într-un studiu care a inclus subiecți cu grade diferite de insuficiență hepatică nu s-au înregistrat dovezi ale unei expuneri crescute la rosuvastatină, la pacienții cu insuficiență hepatică cu scorul Child-Pugh 7 sau mai mic. Cu toate acestea, 2 subiecți cu insuficiență hepatică cu scorul Child-Pugh 8 și, respectiv, 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori, comparativ cu pacienții cu insuficiență hepatică cu scorul Child-Pugh mai mic. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scorul 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  $\leq 30$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ 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 ezetimibul total.

##### Rosuvastatină

Într-un studiu efectuat la subiecți cu grade diferite de afectare renală, insuficiența renală ușoară până la moderată nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei sau metabolitului N-demetilat. Subiecții cu insuficiență renală severă ( $Cl_{Cr} < 30$  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. La subiecții cărora li se efectuau ședințe de hemodializă, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost cu aproximativ 50% mai mari, comparativ cu cele înregistrate la voluntarii sănătoși.

##### *Vârstă și sex*

##### Ezetimib

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

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

## Rosuvastatină

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei.

### *Rasă*

#### Rosuvastatină

Studiile de farmacocinetică au arătat o creștere de aproximativ 2 ori a valorilor mediane ale ASC și  $C_{max}$  la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu cei de rasă caucaziană; asiaticii indieni prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a valorilor mediane ale ASC și  $C_{max}$ . O analiză a farmacocineticii în cadrul populației nu a relevat diferențe relevante clinic privind farmacocinetica între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

### *Polimorfisme genetice*

#### Rosuvastatină

Distribuția 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 creștere a expunerii la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică mai mică de rosuvastatină.

### *Copii și adolescenți*

#### Ezetimib

Farmacocinetica ezetimibului este similară la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste și la adulți. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică la copii cu vârsta sub 6 ani. Experiența clinică la pacienți copii și adolescenți include pacienți cu HoFH, HeFH sau sitosterolemie.

#### Rosuvastatină

Parametrii farmacocinetici ai rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu au fost pe deplin caracterizați. Un mic studiu farmacocinetic cu rosuvastatină (administrat sub formă de comprimate) la 18 pacienți copii și adolescenți a demonstrat că expunerea la copii și adolescenți pare comparabilă cu cea observată la pacienții adulți. În plus, rezultatele indică faptul că nu este de așteptat o abatere mare de la proporționalitatea dozei.

## **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 pronunțate 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 șobolan doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20x valoarea ASC pentru statine și de 500 – 2000x valoarea ASC pentru metaboliții 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 scheletice (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul administrat în monoterapie sau concomitent cu statine nu a prezentat 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. Cu toate acestea, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300

mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau a altor 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 privind potențialul carcinogen pe termen lung al ezetimibului au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la femelele 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. Ezetimibul a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care sau administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi.

Administrarea concomitentă de ezetimib cu lovastatină a avut efecte embrioretale.

### Rosuvastatină

Datele pre-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea genotoxicității 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 șoarece, șobolan 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 veziculei biliare la câine, dar nu și la maimuță. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuță și la câine. La șobolan, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, manifestându-se prin număr scăzut de pui, scădere a greutatei și supraviețuirii puilor, efectele au fost observate la doze materne toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină (E460)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearat de magneziu (E572)  
Povidonă K 30 (E1201)  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Laurilsulfat de sodiu (E514)  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză

#### Înveliș

Opadry Yellow (5 mg/10 mg):

- Hipromeloză (E464)
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol 4000 (E1521)
- Oxid gaben de fer (E172)
- Talc (E553b)
- Oxid roșu de fer (E172)

Opadry Beige (10 mg/10 mg):

- Hipromeloză (E464)
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol 4000 (E1521)
- Oxid gaben de fer (E172)
- Talc (E553b)

Vivacoat Yellow (20 mg/10 mg):

- Hipromeloză (E464)
- Dioxid de titan (E171)
- Talc (E553b)
- Macrogol 4000 (E1521)

- Oxid gaben feros (E172)

Opadry White (40 mg/10 mg):

- Lactoză monohidrat
- Hipromeloză (E464)
- Dioxid de titan (E171)
- Macrogol 4000 (E1521).

## **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 putea fi protejat de umiditate și lumină. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Rozetin 5 mg/10 mg și Rozetin 10 mg/10 mg comprimate filmate  
Cutii cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) conținând 10, 15, 30, 60 și 100 comprimate filmate.

Rozetin 20 mg/10 mg și Rozetin 40 mg/10 mg comprimate filmate  
Cutii cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) conținând 30, 60 și 100 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**

Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10  
Republica Cehă

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

13803/2021/01-05  
13804/2021/01-05  
13805/2021/01-03  
13806/2021/01-03

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

Data primei autorizări: Martie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2021