

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coroswera, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coroswera, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coroswera, 15 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coroswera, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coroswera, 30 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coroswera, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

10 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

15 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 15 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

20 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

30 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 30 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

40 mg + 10 mg: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	5 mg + 10 mg, tabletki powlekane	10 mg + 10 mg, tabletki powlekane	15 mg + 10 mg, tabletki powlekane	20 mg + 10 mg, tabletki powlekane	30 mg + 10 mg, tabletki powlekane	40 mg + 10 mg, tabletki powlekane
laktoza	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,79 mg	62,84 mg

Produkt zawiera śladowe ilości sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

5 mg + 10 mg: Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R1” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

10 mg + 10 mg: Jasnobrązowawo-żółta do jasnobrązowo-żółtej, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R2” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

15 mg + 10 mg: Jasnoróżowo-pomarańczowa, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletką powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R3” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

20 mg + 10 mg: Jasnoróżowa, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletką powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R4” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

30 mg + 10 mg: Jasnobrązowa, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletką powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „30” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

40 mg + 10 mg: Jasnoszarawo-fioletowa do jasnoszaro-fioletowej, okrągła, obustronnie lekko wypukła tabletką powlekana ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonym napisem „R5” po jednej stronie tabletki. Średnica tabletki: około 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia/Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Produkt leczniczy Coroswera jest wskazany, jako uzupełnienie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała), w leczeniu substytucyjnym u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (z heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Produkt leczniczy Coroswera jest wskazany w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) oraz ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas leczenia skojarzonego rozuwastatiną i ezetymibem, przyjmowanymi jednocześnie jako osobne produkty, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Zalecana dawka produktu leczniczego Coroswera to jedna tabletką na dobę. Produkt leczniczy Coroswera może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Coroswera, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Coroswera należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Produkt Coroswera nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt złożony o właściwej mocy.

Jednoczesne stosowanie z sekwestrantami kwasu żółciowego

Produkt leczniczy Coroswera należy stosować co najmniej 2 godziny przed lub niekrócej niż 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów >70 lat zaleca się rozuwastatynę w dawce początkowej 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności dodatkowego dostosowywania dawki w zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Dawki 30 mg + 10 mg oraz 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie produktu leczniczego Coroswera w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (od 5 do 6 punktów w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie produktu Coroswera u pacjentów z aktywną chorobą wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecaną początkową dawką rozuwastatyny jest 5 mg. Dawki 30 mg + 10 mg oraz 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u tych pacjentów.

Polimorfizmy genetyczne

Wykazano, że genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA są związane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę. U pacjentów, u których stwierdzono genotyp c.521CC lub c.421AA, zaleca się połowę zwykle stosowanej dawki, czyli maksymalnie 20 mg rozuwastatyny raz na dobę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Dawki 30 mg + 10 mg oraz 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy rozuwastatyna jest podawana jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać jej stężenie w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna, tikagrelor i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych, a w razie konieczności czasowo przerwać leczenie rozuwastatyną. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych i rozuwastatyny, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coroswera u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Coroswera jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad górną granicę normy (GGN) aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy.
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- u pacjentów z miopatią.
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie połączenie sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (patrz punkt 4.5).
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę.
- w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod zapobiegania ciąży.

Produkty lecznicze Coroswera o mocach 30 mg + 10 mg oraz 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii lub rabdomiolizy.

Czynniki te obejmują:

- umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min)
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem
- nadużywanie alkoholu
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu
- pacjenci pochodzenia azjatyckiego
- jednoczesne stosowanie fibratów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu do obrotu ciężkie działania niepożądane związane z nerkami zgłaszane są częściej po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg. U pacjentów leczonych rozuwastatyną w dawce 30 mg lub 40 mg należy rozważyć ocenę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, a w szczególności dawkami większymi niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę.

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rabdomioliza, przyjmowało jednocześnie statynę i ezetymib. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w monoterapii oraz otrzymujących ezetymib jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, których stosowanie zwiększa ryzyko rabdomiolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem aktywności kinazy kreatynowej (ang. Creatine Kinase, CK), w którym CK >10x GGN, należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą

statynę i którykolwiek z produktów leczniczych, które pacjent jednocześnie stosuje. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Coroswera należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

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

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona ($>5\times$ GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpocząć leczenia.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Coroswera, podobnie jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rhabdmiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem
- nadużywanie alkoholu
- wiek powyżej 70 lat
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2)
- jednoczesne stosowanie fibratów

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

Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczy, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5\times$ GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest $<5\times$ GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie produktu leczniczego Coroswera lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy.

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

W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Coroswera i gemfibrozylu. Należy uważnie ocenić korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Coroswera i fibratów wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Rozuwastatyna w dawkach 30 mg i 40 mg jest przeciwwskazana przy jednoczesnym stosowaniu fibratu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Produktu leczniczego Coroswera nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi zaburzeniami lub stanami sugerującymi miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rhabdmiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, poważny zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

Kwas fusydowy

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

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

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

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkt leczniczy Coroswera należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną oraz po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Produkt Coroswera należy odstawić lub zmniejszyć jego dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3x GGN. Ilość poważnych incydentów wątrobowych (głównie podwyższonej aktywności aminotransferaz) zgłaszanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Coroswera należy leczyć chorobę podstawową.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 x GGN). Na początku leczenia produktem leczniczym Coroswera należy przeprowadzić próby czynnościowe wątroby (patrz punkt 4.8).

Rasa

Badania farmakokinetyczne rozuwastatyny wykazują zwiększoną ekspozycję u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i różne inhibitory proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwastatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Cukrzyca

Niektóre badania wskazują, że statyny, jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przeciwcukrzycowego. Ryzyko to jest jednak zrównoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego, toteż nie powinno być powodem do przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) powinni podlegać ocenie klinicznej i biochemicznej, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Coroswera i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe

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

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

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

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Coroswera zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Coroswera zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane:

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

W badaniu przeprowadzonym u ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensiem kreatyniny >50 ml/min, otrzymujących ustaloną dawkę cyklosporyny, podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg spowodowało 3,4-krotne (w zakresie od 2,3 do 7,9 raza) zwiększenie średniej wartości AUC ezetymibu całkowitego w porównaniu z kontrolną populacją zdrowych osób otrzymujących sam ezetymib w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu wykazano, że w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej otrzymującymi sam ezetymib, ekspozycja na całkowity ezetymib u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę i szereg innych leków była 12-krotnie większa. W krzyżowym badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym w 2 okresach czasu, obejmującym 12 zdrowych osób, codzienne podawanie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. powodowało zwiększenie wartości AUC cyklosporyny średnio o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem samej cyklosporyny w pojedynczej dawce 100 mg. Nie przeprowadzono kontrolowanego badania oceniającego wpływ jednoczesnego podawania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Jednoczesne stosowanie niezalecane:

Inhibitory proteazy: Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo, w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i złożonego produktu leczniczego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie AUC i siedmiokrotne zwiększenie C_{max} rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważać po starannie przemyślanej modyfikacji dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem oczekiwanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Tikagrelor: Tikagrelor wykazuje działanie inhibicyjne wobec transportera BCRP, co prowadzi do 2,6-krotnego wzrostu AUC rozuwastatyny i może zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii. Należy starannie rozważyć korzyści wynikające z profilaktyki poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wynikających ze stosowania rozuwastatyny w kontekście potencjalnego ryzyka związanego z podwyższonym stężeniem rozuwastatyny w osoczu.

Inhibitory białek transportowych: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych

białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Fibraty: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów zwiększa ryzyko miopatii prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą powodować miopatię w przypadku, gdy są stosowane osobno. Jednoczesne stosowanie fibratu i produktu leczniczego w dawkach 30 mg + 10 mg oraz 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). U tych pacjentów należy rozpocząć leczenie od dawki 5 mg.

U pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego i przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu umiarkowanie zwiększało stężenie ezetymibu całkowitego (odpowiednio około 1,5- oraz 1,7-krotnie). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. Czasami w badaniach na zwierzętach ezetymib zwiększał zawartość cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym, choć nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania litogenicznego (przyspieszającego powstawanie złożeń), związanego z leczeniem ezetymibem.

Kwas fusydowy: Nie prowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy i farmakodynamiczna, i farmakokinetyczna) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (w tym niektóre przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone. Jeśli stosowanie działającego ogólnie kwasu fusydowego jest konieczne, podawanie rozuwastatyny należy na ten czas przerwać. Patrz również punkt 4.4.

Inne interakcje:

Leki zobojętniające sok żołądkowy: Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszonej szybkości wchłaniania nie uznaje się za klinicznie istotną.

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

Leki przeciwzakrzepowe: W badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wpływało znacząco na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy. Istnieją jednak doniesienia z okresu po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu o zwiększeniu wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) u pacjentów otrzymujących ezetymib razem z warfaryną lub fluindionem.

Jeśli ezetymib jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia rozuwastatyną lub zwiększenie jej dawki u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego. Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich sytuacjach požądane jest odpowiednie monitorowanie jego wartości.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450: Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto jest dla nich słabym substratem. Dlatego nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450, uczestniczących w metabolizmie leków. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami metabolizowanymi przez izoenzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Kolestyramina: Jednoczesne stosowanie kolestyraminy zmniejsza o około 55% średnią wartość pola pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu). Interakcja ta może osłabiać skuteczność łącznego działania ezetymibu i kolestyraminy zmniejszającego stężenie cholesterolu frakcji LDL (patrz punkt 4.2).

Digoksyna: Na podstawie danych z badań dotyczących swoistych interakcji, nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji z digoksyną.

Doustna antykoncepcja/hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradiolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki doustnego środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków do HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki rozuwastatyny należy zmodyfikować. Jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około dwukrotne lub większe, leczenie rozuwastatyną należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez wchodzących z nią w interakcję produktów leczniczych. Przykładem jest podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

Jeśli zaobserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność, podczas zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

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

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotny ↑
Cyklosporyna w dawce od 75 mg do 200 mg BID, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotny ↑
Darolutamid 600 mg BID, przez 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotny ↑
Regorafenib 160 mg, OD, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotny ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotny ↑
Roksadustat 200 mg QOD	10 mg, pojedyncza dawka	2,9-krotny ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny ↑
Momelotynib 200 mg OD, przez 6 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,7-krotny ↑
Tikagrelor 90 mg BID, przez 2 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,6-krotny ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg OD/dazabuwir 400 mg BID, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny ↑
Teryflunomid, Leflunomid	Brak danych	2,5-krotny ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg OD, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotny ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	5 mg OD, 7 dni	2,2-krotny ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotny ↑
Kamptatynib 400 mg BID	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotny ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg na 24 godziny	20 mg, pojedyncza dawka	2-krotny ↑
Tafamidis 61 mg BID w dniu 1 i 2, następnie OD w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotny ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy/dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2,0-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotny ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg BID	Brak danych	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotny ↑**
Ezetymib 10 mg OD, przez 14 dni	10 mg, OD, przez 14 dni	1,2-krotny ↑**
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓

*Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny.

Wzrost oznaczono jako „↑”, a zmniejszenie jako „↓”.

**Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję.

AUC = pole pod krzywą; OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę; QOD = co drugi dzień

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania: Aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni; Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni; Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni; Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni; Ryfampina 450 mg raz/dobę, przez 7 dni; Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, gdy był podawany jednocześnie z tymi produktami leczniczymi. Cymetydyna, podawana w skojarzeniu z ezetymibem nie wpływała na jego biodostępność.

Dzieci i młodzież: Badanie dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Coroswera w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży. Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać.

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały, aby ezetymib stosowany w monoterapii miał bezpośredni bądź pośredni szkodliwy wpływ na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z opublikowanych doniesień wskazują, że zarówno rozuwastatyna, jak i ezetymib są w małych ilościach obecne w mleku kobiet karmiących. Z uwagi na mechanizm działania rozuwastatyny, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt. Produkt leczniczy Coroswera jest przeciwwskazany do stosowania w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samic lub samców szczura, natomiast rozuwastatyna wykazywała działanie toksyczne na jądra u małp i psów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny lub ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów otrzymujących rozuwastatynę przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Profil działań niepożądanych rozuwastatyny jest oparty na danych uzyskanych w badaniach klinicznych oraz szerokiego doświadczenia zdobytego po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane ezetymibu obserwowano z większą częstością u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (N=2396) niż w grupie placebo (N=1159) lub u pacjentów jednocześnie przyjmujących ezetymib i statynę (N=11308) w porównaniu do pacjentów stosujących statynę w monoterapii (N=9361). Po wprowadzeniu produktu do obrotu działania niepożądane dotyczące ezetymibu zgłaszano u pacjentów stosujących ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2. Działania niepożądane na podstawie danych z badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Rozuwastatyna	Ezetymib
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Małopłytkowość	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	
	Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, pokrzywka i wstrząs anafilaktyczny	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Cukrzyca ¹	Często	–
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie apetytu	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Depresja	Częstość nieznana	Częstość nieznana

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często	Często
	Zawroty głowy	Często	Częstość nieznana
	Polineuropatia	Bardzo rzadko	–
	Utrata pamięci	Bardzo rzadko	–
	Neuropatia obwodowa	Częstość nieznana	–
	Zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	Częstość nieznana	–
	Parestezje	–	Niezbyt często
	Miastenia	Częstość nieznana	–
<i>Zaburzenia oka</i>	Miastenia oczna	Częstość nieznana	–
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Uderzenia gorąca, nadciśnienie tętnicze	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Duszność	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcie	Często	Częstość nieznana
	Nudności	Często	Niezbyt często
	Ból brzucha	Często	Często
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Niezbyt często
	Biegunka	Częstość nieznana	Często
	Suchość w jamie ustnej	–	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	–	Niezbyt często
	Wzdęcia z oddawaniem wiatrów	–	Często
	Niestrawność, refluks żołądkowo-przelykowy	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Rzadko	–
	Żółtaczka	Bardzo rzadko	–
	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
	Kamica żółciowa	–	Częstość nieznana
	Zapalenie pęcherzyka żółciowego	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana	–

	Rumień wielopostaciowy	–	Częstość nieznana
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)	Częstość nieznana	-
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle mięśni	Często	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	Częstość nieznana
	Rabdomioliza	Rzadko	Częstość nieznana
	Bóle stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Immuno zależna miopatia martwicza	Częstość nieznana	–
	Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem	Częstość nieznana	–
	Ból pleców	–	Niezbyt często
	Oslabienie mięśni	–	Niezbyt często
	Ból w kończynie	–	Niezbyt często
	Skurcze mięśni, ból szyi	–	Niezbyt często
	Zespół toczniopodobny	Rzadko	–
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	–
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Krwimocz	Bardzo rzadko	–
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Ginekomastia	Bardzo rzadko	–
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Astenia	Często	Niezbyt często
	Obrzęk	Częstość nieznana	–
	Obrzęk obwodowy	–	Niezbyt często
	Zmęczenie	–	Często
	Ból w klatce piersiowej, ból	–	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT	–	Często
	Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	–	Niezbyt często

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Opis wybranych działań niepożądanych

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem rozuwastatyny zwykle zależy od dawki.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zwiększenie ilości białka w moczu (od „brak” lub „śląd” do „+” albo więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie przemija podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a dane z badań klinicznych wykazały niewielką częstość jego występowania.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, ale szczególnie w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK). W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $>5x$ GGN, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne
- Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w przypadku długotrwałej terapii

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń dotyczących nerek i ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu rozuwastatyny w dawce 40 mg.

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i (lub) AspAT $\geq 3x$ GGN) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach z zastosowaniem leczenia skojarzonego częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z zastojem żółci i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas dalszej terapii (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych aktywność CK $>10x$ GGN zgłaszano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib, u 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, u 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę oraz u 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie odnotowano częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących ezetymib w porównaniu z odpowiednim kontrolnym ramieniem badania (placebo lub sama statyna) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano większą częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej ($>10\times$ GGN) i objawów ze strony mięśni po wysiłku fizycznym lub zwiększonej aktywności fizycznej, w porównaniu do osób dorosłych (patrz punkt 4.4).

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią ($n=138$), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3\times$ GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK ($\geq 10\times$ GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Rozuwastatyna

Należy monitorować czynność wątroby i aktywności CK. Hemodializa nie jest w tym przypadku skutecznym sposobem leczenia.

Ezetymib

W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym osobom przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni był zasadniczo dobrze tolerowany. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po zastosowaniu ezetymibu w pojedynczych dawkach doustnych wynoszących 5 000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg mc. u psów.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu. Większość z nich nie wiązała się z wystąpieniem działań niepożądanych, a działania niepożądane, które zgłoszono, nie były ciężkie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów; Połączenia różnych leków zmniejszających stężenie lipidów, kod ATC: C10BA06.

Rozuwastatyna

Mechanizm działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu,

prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C), cholesterolu całkowitego (total-C) i triglicerydów (TG) oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C). Zmniejsza również stężenie ApoB, cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie ApoA-I (patrz Tabela 3). Rozuwastatyna zmniejsza również wartość wskaźników LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana procentowa względem wartości wyjściowych)

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów dorosłych z hipercholesterolemią występującą z lub bez hipertriglicydemii, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, z 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 mg do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki wykazały korzystne działanie na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C <3 mmol/l (które jest celem terapii wg zaleceń EAS) osiągnęło trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów.

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

Ezetymib

Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywice], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego z jelita do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie, a oba mechanizmy zapewniają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym u 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelicie o 54% w porównaniu z placebo.

Działanie farmakodynamiczne

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu ustalenia, czy działanie ezetymibu hamujące wchłanianie cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C bez wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub witamin A i D rozpuszczalnych w tłuszczach.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych zmienia się proporcjonalnie do stężenia total-C i LDL-C oraz odwrotnie proporcjonalnie do stężenia HDL-C.

Stosowanie ezetymibu ze statyną jest skuteczne w obniżaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kontrolowanych badaniach klinicznych, ezetymib podawany w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną, znacząco obniżał stężenie cholesterolu całkowitego (total-C), LDL-C, apolipoproteiny (Apo B) i triglicerydów (TG) oraz zwiększał poziom HDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią.

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, wzięło udział 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) wg National Cholesterol Education Program (NCEP). Pacjentów losowo dobrano do grup przyjmujących ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w połączeniu ze stosowaną już statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie osiągnięto docelowego stężenia cholesterolu LDL (ok. 82%), znamienne więcej pacjentów przyjmujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo, odpowiednio 72% i 19%. Znaczne różnice obserwowano również w redukcji stężenia cholesterolu LDL (25% i 4%, odpowiednio u pacjentów przyjmujących ezetymib i placebo). Ponadto dołączenie ezetymibu do leczenia statyną znacząco zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego, Apo B i triglicerydów, a także zwiększało stężenie cholesterolu HDL, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Dołączenie do leczenia statyną ezetymibu lub placebo zmniejszało medianę stężenia białka C-reaktywnego, odpowiednio, o 10% lub 0%, w porównaniu z wartościami początkowymi.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych przez 12 tygodni u 1 719 pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną,

obserwowano znaczące zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 13%), cholesterolu LDL (o 19%), Apo B (o 14%) oraz triglicerydów (o 8%), a także zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3%) po zastosowaniu ezetymibu w dawce 10 mg/dobę, w porównaniu z grupą placebo. Ponadto, ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E oraz na czas protrombinowy, a także, podobnie jak inne środki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów sterydowych kory nadnerczy.

Rozuwastatyna/Ezetymib

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym w grupach równoległych z podwójnie ślepą próbą oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ezetymibu (w dawce 10 mg) dodawanego do stałej terapii rozuwastatyną w porównaniu z rozuwastatyną w dawce zwiększanej z 5 mg do 10 mg lub z 10 mg do 20 mg (n=440). Zbiórce dane wykazały, że ezetymib dodany do stałej dawki rozuwastatyny 5 mg lub 10 mg zmniejszał stężenie cholesterolu LDL o 21%. Dla porównania, podwojenie dawki rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg powodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 5,7% (różnica między grupami 15,2%, $p < 0,001$). Terapia ezetymibem i rozuwastatyną w dawce 5 mg silniej zmniejszała stężenie cholesterolu LDL niż sama rozuwastatyna w dawce 10 mg (różnica 12,3%, $p < 0,001$), a terapia ezetymibem i rozuwastatyną w dawce 10 mg silniej zmniejszała stężenie cholesterolu LDL niż rozuwastatyna w dawce 20 mg (różnica 17,5%, $p < 0,001$).

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii lub w terapii skojarzonej z 10 mg ezetymibu u pacjentów z dużym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (n=469). Docelowe stężenie cholesterolu LDL wg ATP III ($< 2,6$ mmol/l [< 100 mg/dl]) uzyskało znacząco więcej pacjentów otrzymujących rozuwastatynę z ezetymibem niż pacjentów otrzymujących samą rozuwastatynę (94,0% vs. 79,1%, $p < 0,001$). U 79,6% pacjentów przyjmujących to skojarzenie uzyskano również docelowe opcjonalne stężenie cholesterolu LDL ($< 1,8$ mmol/l [< 70 mg/dl]) w porównaniu z 35,0% w grupie otrzymującej samą rozuwastatynę ($p < 0,001$). Rozuwastatyna podawana jednocześnie z ezetymibem znacząco zmniejszyła poziom cholesterolu LDL (-69,8%) w porównaniu z rozuwastatyną stosowaną w monoterapii (-57,1%) ($p < 0,001$). Ponadto skojarzenie rozuwastatyny i ezetymibu znacząco poprawiło stężenie innych lipidów/lipoprotein ($p < 0,001$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Coroswera we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zwiększonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Rozuwastatyna

Wchłanianie

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu jest uważany za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA.

Eliminacja

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 19 godzin. Okres ten nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przy użyciu transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny transporter w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów:

Wiek i płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników (patrz „Dzieci i młodzież” poniżej).

Rasa

Badania farmakokinetyki pokazują około dwukrotne zwiększenie średniej wartości AUC i C_{max} u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne nie wykazały istotnych klinicznie różnic między populacją rasy kaukaskiej i czarnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzono trzykrotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i dziewięciokrotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej dwukrotne zwiększenie ekspozycji ustrojowej w porównaniu z pacjentami o mniejszej liczbie punktów w skali Childa-Pugha. Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Polimorfizm genetyczny

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP kodowanych przez gen SLCO1B1 (OATP1B1) i gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1,6 większą ekspozycją (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono genotypy SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (w tabletkach) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazano, że ekspozycja w tej grupie pacjentów jest porównywalna lub mniejsza niż ekspozycja obserwowana u dorosłych pacjentów. W okresie 2 lat ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu.

Ezetymib

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronidu fenolowego (glukuronid ezetymibu). Glukuronid ezetymibu osiąga średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 1 do 2 godzin, zaś ezetymib w ciągu od 4 do 12 godzin. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, gdyż lek jest praktycznie nierozpuszczalny w wodnych roztworach do wstrzykiwań.

Przyjmowanie ezetymibu podczas posiłku (wysokotłuszczowego lub beztłuszczowego) nie wpływało na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym. Ezetymib można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się z ludzkimi białkami osocza, odpowiednio, w 99,7% i 88-92%.

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie przez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja fazy II), a następnie jest wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja fazy I). Ezetymib i glukuronid ezetymibu są głównymi pochodnymi leku wykrywalnymi w osoczu, stanowiącymi, odpowiednio, około 10 do 20% i 80 do 90% całkowitej ilości leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronid ezetymibu są powoli eliminowane z osocza przy stwierdzonym znaczącym udziale krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Eliminacja

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego ^{14}C (w dawce 20 mg) całkowity ezetymib stanowił u ludzi około 93% całkowitej radioaktywności w osoczu. W ciągu dziesięciodniowej zbiórki około 78% podanej ilości izotopu zostało wydalone z kałem, zaś 11% w moczu. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu radioaktywności w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów:

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku ≥ 6 lat i u dorosłych jest podobna. Nie są dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci w wieku < 6 lat. Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną (HoFH) i heterozygotyczną (HeFH) lub z sitosterolemią.

Pacjenci w podeszłym wieku

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu było około 2-krotnie większe u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osób młodych (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku i u osób młodych są porównywalne. Dlatego modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugha) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,7-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w porównaniu z osobami zdrowymi. W trwającym 14 dni badaniu wielokrotne podawanie dawki dobowej 10 mg pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) powodowało, że średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się w porównaniu ze zdrowymi osobami około czterokrotnie między 1. a 14. dniem badania. U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha) ze względu na brak danych dotyczących wpływu zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów tej grupy (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką chorobą nerek ($n=8$; średni klirens kreatyniny $CK \leq 30$ ml/min/1,73 m²) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrowymi osobami ($n=9$). Takiego działania nie uznaje się za znaczące klinicznie. Zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna.

U dodatkowego uczestnika tego badania (pacjent po przeszczepieniu nerki, otrzymujący wiele leków, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Płeć

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) u kobiet niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem są porównywalne. Dlatego zmiana dawki w zależności od płci pacjenta nie jest konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rozuwastatyna

Dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono szczegółowych badań wpływu na aktywność kanału potasowego hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej podczas leczenia, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie na skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów (ale nie u małp). Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małp i psów. W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowonarodzonych szczurów. Działanie to obserwowano po podaniu dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności ezetymibu po podaniu wielokrotnym nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery

tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg/mc./dobę) stężenie cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym zwiększyło się 2,5- do 3,5-krotnie. Jednak w trwającym rok badaniu na psach otrzymujących ezetymib w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono zwiększenia częstości kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka litogenicznego (powstawania kamieni żółciowych) związanego z leczniczym zastosowaniem ezetymibu.

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyn obserwowano działanie toksyczne, które zazwyczaj było związane ze statynami. Niektóre działania toksyczne były bardziej nasilone podczas stosowania tego skojarzenia niż podczas leczenia samą statyną, co prawdopodobnie jest związane z występowaniem interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych pomiędzy statyną i ezetymibem. W badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne interakcje. Jedynie u szczurów wystąpiła miopatia po narażeniu na wysokie dawki, kilkukrotnie przewyższające dawki terapeutyczne (około 20-krotny wzrost wartości AUC statyn i od 500 do 2 000-krotny wzrost wartości AUC aktywnych metabolitów).

Podczas serii badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu ze statynami, nie wykazywał działania genotoksycznego. Uzyskano wyniki negatywne w badaniach nad działaniem rakotwórczym ezetymibu.

Ezetymib nie wpływał na płodność samic i samców szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów lub królików, nie wpływał na rozwój zarodków i noworodków. Po podaniu wielokrotnych dawek po 1 000 mg/kg mc./dobę ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików. Stosowanie ezetymibu i statyn nie wywierało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królików zaobserwowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (zespolone kręgi piersiowe i ogonowe, zmniejszona liczba kręgów ogonowych). Stosowanie ezetymibu z lowastatyną miało letalne działanie na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Mannitol
Krospowidon typ A
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Powidon K30
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

Żelaza tlenek, żółty (E 172) – tylko dla tabletek powlekanych 10 mg + 10 mg, 15 mg + 10 mg i 30 mg + 10 mg

Żelaza tlenek, czerwony (E 172) – tylko dla tabletek powlekanych 15 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 30 mg + 10 mg i 40 mg + 10 mg

Żelaza tlenek, czarny (E 172) – tylko dla tabletek powlekanych 30 mg + 10 mg i 40 mg + 10 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Coroswera, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25209

Coroswera, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25210

Coroswera, 15 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25211

Coroswera, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25212

Coroswera, 30 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr

Coroswera, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 25213

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

5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg, 15 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg, 40 mg + 10 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.03.2019 r.

30 mg + 10 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**