CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 5 mg + 10 mg, tabletki
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 10 mg + 10 mg, tabletki
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 20 mg + 10 mg, tabletki
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 40 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
5 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 5,20 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 5 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
10 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 10,40 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 10 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
20 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 20,80 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 20 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
40 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 41,60 mg rozuwastatyny wapniowej (co odpowiada 40 mg rozuwastatyny) i 10 mg ezetymibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
5 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 80,9 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 76,9 mg laktozy).

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
10 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 92,8 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 88,2 mg laktozy).

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
20 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 116,7 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 110,9 mg laktozy).

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada
40 mg + 10 mg: Każda tabletka zawiera 164,3 mg laktozy jednowodnej (co odpowiada 156,1 mg laktozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 5 mg + 10 mg: biała lub prawie biała, okrągła, płaska, niepowlekana tabletka, z odciętą cięciwą, z obustronnie wytłoczonym znakiem „E”, o średnicy 7,6 mm.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 10 mg + 10 mg: biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła, niepowlekana tabletka, z obustronnie wytłoczonym znakiem „E1”, o średnicy 8 mm.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 20 mg + 10 mg: biała do prawie biała, obustronnie wypukła, kwadratowa, niepowlekana tabletka, z obustronnie wytłoczonym znakiem „E2”, o średnicy 8,35 mm.

Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, 40 mg + 10 mg: biała lub prawie biała, eliptyczna, obustronnie wypukła, niepowlekana tabletka o wymiarach 12,5 x 5,9 mm, o grubości zbliżonej do szerokości, z obustronnie wytłoczonym znakiem „E6”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, 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
Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1), jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. coronary heart disease, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak dawki zawarte w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów, u których hipercholesterolemia jest odpowiednio kontrolowana za pomocą oddzielnie podawanych preparatów jednoskładnikowych w takich samych dawkach, jak zalecane leczenie skojarzone. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i kontynuować tę dietę podczas leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada.

Zalecana dawka dobowa to 1 tabletka o danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. 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 lek Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada należy przyjmować albo ≥2 godziny przed lub ≥4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności połączenia rozuwastatyny i ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów >70 lat zaleca się rozuwastatynę w dawce początkowej 5 mg (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. 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 lek Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada o odpowiedniej mocy.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 – 6 w skali Childa-Pugha). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada u pacjentów z umiarkowaną (7–9 w skali Childa-Pugha) lub ciężką (w skali Childa-Pugha > 9) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych.
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada w dawce 40 mg+10 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.
U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosowanie rozuwastatyny w jakiejkolwiek dawce jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Rasa
U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwowano zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego zalecaną początkową dawką rozuwastatyny jest 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada w dawce 40 mg+10 mg jest przeciwwskazany u tych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Polimorfizmy genetyczne
Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono występowanie takich specyficznych rodzajów polimorfizmów, zaleca się mniejszą dawkę dobową produktu Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada.

Czynniki predysponujące do miopatii
Zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia lub modyfikacji dawki należy stosować pojedyncze substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada w dawce 40 mg+10 mg jest przeciwwskazany u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie stosowana terapia
Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko wystąpienia miopatii (w tym rabdomiolizy) zwiększa się, gdy produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu ze względu na interakcje z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym skojarzenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; (patrz punkty 4.4 i 4.5).
O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, a w razie potrzeby czasowe przerwanie leczenia produktem Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada. W sytuacjach, w których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i produktu Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem i dostosowanie dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

<u>Sposób podawania</u>
Podanie doustne.

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W okresie ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).
- Czynna choroba wątroby, w tym z niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy oraz zwiększenie aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy przekraczające 3-krotność górnej granicy normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z miopatią (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie sofosbuwir w skojarzeniu z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.5)
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do takich czynników należą:

- Umiarkowana niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Niedoczynność tarczycy.
- Genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny.
- Wcześniejsze wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów.
- Nadużywanie alkoholu.
- Sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu.
- Pacjenci pochodzący z Azji.
- Jednoczesne stosowanie fibratów.

Patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane
Podczas stosowania rozuwastatyny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i reakcje na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisywania leku pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych i ściśle ich monitorować. Jeśli pojawią się oznaki i objawy sugerujące wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada i rozważyć alternatywne leczenie.
Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania produktu Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, nie wolno wznawiać leczenia rozuwastatyną u tego pacjenta w żadnym momencie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a w szczególności dawkami > 20 mg, zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMGCoA, częstość zgłaszania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny, po wprowadzeniu jej do obrotu, jest większa po podaniu dawki 40 mg.
Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których rozwinęła się rabdomioliza, przyjmowała statynę jednocześnie z ezetymibem. Jednak rabdomiolizę zgłaszano bardzo rzadko podczas monoterapii ezetymibem i bardzo rzadko po

dodaniu ezetymibu do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy.
W przypadku podejrzenia miopatii na podstawie objawów mięśniowych lub jej potwierdzenia badaniem aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK)> 10 razy większym niż GGN, należy natychmiast odstawić ezetymib, wszelkie statyny i którykolwiek z tych innych leków, które pacjent przyjmuje jednocześnie. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie lekiem Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii i poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni (patrz punkt 4.8).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub kiedy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, które mogą zakłócić interpretację wyniku. Jeśli poziom CK jest znacznie podwyższony na początku badania (> 5× GGN), należy przeprowadzić test potwierdzający w ciągu 5 – 7 dni. Nie należy rozpoczynać leczenia jeśli powtórne badanie potwierdzi wyjściową CK > 5× GGN.

Przed rozpoczęciem leczenia
Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do takich czynników należą:
- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów,
- nadużywanie alkoholu,
- wiek > 70 lat,
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia substancji czynnej w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U takich pacjentów należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli początkowa aktywność CK jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

W trakcie leczenia
Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśni, osłabienia lub skurczów, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5× GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK wynosi ≤ 5× GGN). Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, należy rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, przy ścisłym monitorowaniu pacjenta. Rutynowe monitorowanie aktywności CK u pacjentów bezobjawowych nie jest uzasadnione.
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

W niewielu przypadkach zgłaszano, że statyny wywołują de novo lub nasilają istniejącą wcześniej miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Stosowanie leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada należy przerwać w przypadku nasilenia objawów. Zgłaszano nawroty po (ponownym) podaniu tej samej lub innej statyny.

Dane z badań klinicznych przeprowadzonych u małej grupy pacjentów nie zawierają dowodów zwiększonego działania rozuwastatyny na mięśnie szkieletowe, jeśli była ona stosowana z innymi

lekami. Jednak u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym oraz azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, gdy jest podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i gemfibrozylu. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające ze zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy fibratów lub kwasu nikotynowego i rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nie należy stosować leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, jeśli u pacjenta występują ostre, ciężkie objawy mogące wskazywać na miopatię lub predysponujące do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowana padaczka).

Wpływ na wątrobę
W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną obserwowano stopniowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3× GGN).
Zaleca się wykonanie testów czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać stosowanie rozuwastatyny lub zmniejszyć dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3× GGN. Częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu jest większa po podaniu dawki 40 mg.
U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną należy leczyć chorobę podstawową.
Ze względu na nieznane skutki zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada (patrz punkt 5.2).

Choroba wątroby i alkohol
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, lek Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają nadmierne ilości alkoholu i (lub) mają chorobę wątroby w wywiadzie.

Wpływ na nerki
Białkomocz, wykrywany w badaniu paskowym i głównie pochodzenia kanalikowego, obserwowano u pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności 40 mg, gdzie w większości przypadków był on przemijający lub okresowy. Nie wykazano, aby białkomocz był wskaźnikiem ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość zgłaszania ciężkich zdarzeń nerkowych po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu jest większa po podaniu dawki 40 mg. Ocenę czynności nerek należy rozważyć podczas rutynowej obserwacji pacjentów leczonych dawką rozuwastatyny 40 mg.

Cukrzyca
Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn podnoszą poziom glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię, wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani zarówno klinicznie, jak i biochemicznie zgodnie z krajowymi wytycznymi. W badaniu JUPITER całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie otrzymującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie placebo, głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo wynoszącym 5,6 – 6,9 mmol/l.

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszano wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Inhibitory proteazy
U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające z obniżenia stężenia lipidów za pomocą leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawek rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, chyba że dawka rozuwastatyny zostanie dostosowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Fibraty
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu podawanego z fibratami (patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.5).
W przypadku podejrzenia kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego lek Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada i fenofibrat wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe
W przypadku dodania Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny, lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5).

Kwas fusydowy
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada nie może być podawany jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statyną (patrz punkt 4.5). Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zwrócenie się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości. Leczenie statynami można wznowić siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe stosowanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego podawania leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada i kwasu fusydowego należy rozpatrywać wyłącznie indywidualnie dla każdego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Cyklosporyna
Patrz punkty 4.3 i 4.5.

Rasa
Badania farmakokinetyczne wykazały zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z rozuwastatyną u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego nie zaleca się ich stosowania w tej grupie wiekowej.

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada zawiera laktozę jednowodną i sód
Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane połączenia
Cyklosporyna
Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada z cyklosporyną jest przeciwwskazane ze względu na rozuwastatynę (patrz punkt 4.3). Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną, wartości AUC rozuwastatyny były średnio o 7 razy większe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Jednoczesne podawanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.
W badaniu przeprowadzonym u ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki (z klirensem 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 otrzymujących 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.

Gemfibrozyl i inne leki obniżające poziom lipidów
Dawka 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazana do jednoczesnego stosowania z fibratami (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Niezalecane połączenia
Gemfibrozyl i inne produkty lecznicze obniżające poziom lipidów
U pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib lekarze powinni być świadomi możliwego ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). W przypadku podejrzenia kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat wskazane jest badanie pęcherzyka żółciowego i należy przerwać to leczenie (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie fenofibratu lub gemfibrozylu nieznacznie zwiększało całkowite stężenie ezetymibu (odpowiednio około 1,5- i 1,7-krotnie).
Nie badano jednoczesnego podawania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, prowadząc do kamicy żółciowej. W badaniach na zwierzętach ezetymib czasami zwiększał stężenie cholesterolu w żółci pęcherzyka żółciowego, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania litogennego związanego ze stosowaniem terapeutycznym ezetymibu.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).
Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji nie należy spodziewać się istotnych farmakokinetycznie interakcji z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty w dawkach obniżających stężenie lipidów (większe lub równe 1 g/dobę) oraz niacyny (kwasu nikotynowego) zwiększają ryzyko miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą powodować miopatię już wtedy gdy są podawane w monoterapii.

Inhibitory proteazy
Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może znacznie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie 10 mg rozuwastatyny i produktu złożonego z 2 inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) zdrowym ochotnikom wiązało się z około 3-krotnym i 7-krotnym zwiększeniem AUC i C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych inhibitorów proteazy w skojarzeniu można rozważyć po dokładnym przemyśleniu dostosowania dawki rozuwastatyny w oparciu o spodziewane zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Inhibitory białek transportowych
Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym OATP1B1 transportera wychwytu wątrobowego i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportowych może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Kwas fusydowy
Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone przy jednoczesnym stosowaniu kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym i statyn. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy też obie) jest jeszcze nieznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących to skojarzone leczenie.
Jeśli konieczne jest leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnoustrojowym, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Patrz również punkt 4.4.

Inne interakcje
Enzymy cytochromu P450
Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* pokazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. W związku z tym nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu, w którym pośredniczy cytochrom P450. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4) lub ketokonazolem (inhibitorem CYP2A6 i CYP3A4).
W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Leki zobojętniające
Jednoczesne podawanie leków zobojętniających kwas żołądkowy zmniejszało szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie miało wpływu na biodostępność ezetymibu. Ta zmniejszona szybkość wchłaniania nie jest uważana za istotną klinicznie. Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z zawiesiną zobojętniającą zawierającą glin i wodorotlenek magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Efekt ten został złagodzony, gdy lek zobojętniający kwas żołądkowy podawano 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Nie badano znaczenia klinicznego tej interakcji.

Kolestyramina
Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejszało wartość średnią powierzchni pod krzywą (AUC) całkowitego ezetymibu (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Zmniejszenie stopnia redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL spowodowane dodaniem ezetymibu do kolestyraminy może być spowodowane przez tę interakcję (patrz punkt 4.2).

Leki przeciwzakrzepowe, antagoniści witaminy K
Jednoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednak po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano zwiększenie INR u pacjentów, u których ezetymib był dodawany do warfaryny lub fluindionu. W przypadku dodania produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada do warfaryny, innego kumarynowego leku przeciwzakrzepowego lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym kumarynowym lekiem przeciwzakrzepowym) może spowodować zwiększenie INR. Przerwanie leczenia rozuwastatyną lub zmniejszenie jej dawki może spowodować zmniejszenie INR. W takich sytuacjach pożądane jest odpowiednie monitorowanie INR.

Tikagrelor
Tikagrelor może wpływać na wydalanie rozuwastatyny przez nerki, zwiększając ryzyko kumulacji rozuwastatyny. Chociaż dokładny mechanizm nie jest znany, w niektórych przypadkach jednoczesne stosowanie tikagreloru i rozuwastatyny prowadziło do pogorszenia czynności nerek, zwiększenia stężenia CPK i rabdomiolizy.

Erytromycyna
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało 20% zmniejszenie $AUC_{(0-t)}$ i 30% zmniejszenie C_{max} rozuwastatyny. Ta interakcja może być spowodowana wzrostem motoryki jelit spowodowanym przez erytromycynę.

Doustna antykoncepcja/hormonalna terapia zastępcza (HTZ)
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26% i 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy wziąć pod uwagę przy wyborze doustnych dawek środków anykoncepcyjnych. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących kobiet przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak, kombinacja była szeroko stosowana u kobiet w badaniach klinicznych i była dobrze tolerowana.
W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

Statyny
Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Inne produkty lecznicze
Na podstawie danych ze specyficznych badań interakcji z rozuwastatyną nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji z digoksyną. W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu podczas jednoczesnego podawania. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na biodostępność ezetymibu.

Ezetymib/rozuwastatyna
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 4.4).

<u>Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)</u>
W przypadku konieczności jednoczesnego podawania rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, należy dostosować dawki. Należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę rozuwastatyny, jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe. Maksymalną dawkę dobową należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła dawki dobowej 40 mg

rozuwastatyny przyjmowanej bez stosowania produktów leczniczych wchodzących w interakcje, na przykład dawki 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9-krotne) i dawki 10 mg rozuwastatyny z rytonawirem w skojarzeniu z atazanawirem (zwiększenie 3,1-krotnie).
Jeśli zaobserwowano, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie trzeba zmniejszać dawki początkowej, ale należy zachować ostrożność w przypadku zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; zgodnie ze zmniejszającą się wartością) z opublikowanych badań klinicznych

2-krotne lub ponad 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woksylaprewir (100 mg) raz na dobę przez 15 dni	10 mg pojedyncza dawka	7,4-krotnie ↑
Cyklosporyna 75 mg – 200 mg dwa razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg OD, 10 dni	7,1-krotnie ↑
Darolutamid 600 mg dwa razy na dobę, 5 dni	5 mg, pojedyncza dawka	5,2-krotnie ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dni	5 mg pojedyncza dawka	3,8-krotnie ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg tabletki powlekane OD, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1-krotnie ↑
Welpataswir 100 mg OD	10 mg, pojedyncza dawka	2,7-krotnie ↑
Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/rytonawir 100 mg OD/ dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	2,6-krotnie ↑
Teryflunomid	Brak danych	2,5-krotnie ↑
Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg od, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,3-krotnie ↑
Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg tabletki powlekane OD, 7 dni	5 mg OD, 7 dni	2,2-krotnie ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krotnie ↑
Kapmatynib 400mg dwa razy na dobę	10 mg, pojedyncza dawka	2,1-krotnie ↑
Klopidogrel 300 mg nasycający, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, pojedyncza dawka	2-krotnie ↑
Fostamatynib 100 mg dwa razy na dobę	20 mg, pojedyncza dawka	2,0-krotnie ↑
Mniej niż 2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny *
Febuksostat 120mg OD	10 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotnie ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9-krotnie ↑

Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,6-krotnie ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krotnie ↑
Tipranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4-krotnie ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	Niedostępne	1,4-krotnie ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	**1,4-krotnie ↑
Ezetymib 10 mg OD, 14 dni	10 mg, OD, 14 dni	**1,2-krotnie ↑
Zmniejszenie AUC rozuwastatyny		
Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg dwa razy na dobę, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓
* Dane podane jako zmiana x-krotna reprezentują prosty stosunek między jednoczesnym podawaniem z innym lekiem a samą rozuwastatyną. Dane podane jako zmiana procentowa stanowią różnicę procentową w stosunku do samej rozuwastatyny. Wzrost jest oznaczony jako „↑”, spadek jako „↓”. ** Przeprowadzono kilka badań interakcji przy różnych dawkach rozuwastatyny, tabela pokazuje najbardziej znaczący stosunek. AUC = pole pod krzywą; OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę.		

Następujące produkty lecznicze/kombinacje nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania:
Aleglitazar 0,3 mg 7 dni dawkowania; fenofibrat 67 mg 7 dni dawkowanie TID; flukonazol 200 mg 11 dni dawkowania OD; fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg 8 dni dwa razy na dobę; ketokonazol 200 mg 7 dni dawkowanie dwa razy na dobę; ryfampicyna 450 mg 7 dni dawkowania OD; sylimaryna 140 mg 5 dni TID dawkowania.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

Ciąża
Brak danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).
Ponieważ cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu są niezbędne do rozwoju płodu, potencjalne ryzyko związane z hamowaniem reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami płynącymi z leczenia w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów na szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada, leczenie należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią
Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka matki. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka ludzkiego.

Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Brak danych dotyczących przenikania do mleka u ludzi (patrz punkt 4.3).

Płodność
Brak danych z badań klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu lub rozuwastatyny na płodność u ludzi. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów, a rozuwastatyna w większych dawkach wykazywała toksyczne działanie na jądra u małp i psów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Działania niepożądane leku zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników leku (ezetymibu lub rozuwastatyny) mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada.
W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni ezetymib w dawce 10 mg na dobę podawano 2 396 pacjentom w monoterapii, natomiast u 11 308 pacjentów zastosowano skojarzenie ze statyną zaś u 185 pacjentów skojarzenie z fenofibratem.
Działania niepożądane były zazwyczaj łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupie otrzymującej ezetymib i placebo. Podobnie, odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych był porównywalny w przypadku ezetymibu i placebo.

Ezetymib podawany w monoterapii lub jednocześnie ze statyną.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w monoterapii (n = 2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n = 1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n = 11308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n = 9361).
Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu (w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną) lub zgłoszone po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną wymieniono w tabeli 1. Działania te przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny są na ogół łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.
Według dostępnych danych, w badaniach klinicznych 1 200 pacjentów przyjmowało rozuwastatynę i ezetymib w skojarzeniu. Jak podano w opublikowanym piśmiennictwie, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem skojarzonym rozuwastatyną + ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią są zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, problemy żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni. Są to znane działania niepożądane tych substancji czynnych. Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 5.2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko

(≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstotliwość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	małopłytkowość[2]
	Częstość nieznana	małopłytkowość[5]
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy[2]
	Częstość nieznana	nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy)[5]
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Cukrzyca[1,2]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zmniejszony apetyt[3]
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	depresja[2,5]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	ból głowy[2,4], zawroty głowy[2]
	Niezbyt często	parestezje[4]
	Bardzo rzadko	polineuropatia[2], utrata pamięci[2]
	Częstość nieznana	neuropatia obwodowa[2], zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)[2], miastenia, zawroty głowy[5]
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Miastenia oka
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	uderzenia gorąca[3], nadciśnienie[3]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel[3]
	Częstość nieznana	kaszel[2], duszność[2,5]
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zaparcia[2], nudności[2], bóle brzucha[2,3], biegunka[3], wzdęcia[3]
	Niezbyt często	niestrawność[3], choroba refluksowa przełyku[3], nudności[3], suchość w ustach[4], zapalenie błony śluzowej żołądka[4]
	Rzadko	zapalenie trzustki[2]
	Częstość nieznana	biegunka[2], zapalenie trzustki[5], zaparcia[5]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych[2]
	Bardzo rzadko	żółtaczka[2], zapalenie wątroby[2]
	Częstość nieznana	zapalenie wątroby[5], kamica żółciowa[5], zapalenie pęcherzyka żółciowego[5]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	świąd[2,4], wysypka[2,4], pokrzywka[2,4]

	Częstość nieznana	zespół Stevensa-Johnsona[2], rumień wielopostaciowy[5], reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle mięśni[2,4]
	Niezbyt często	bóle stawów[3], skurcze mięśni[3], ból szyi[3], ból pleców[4], osłabienie mięśni[4,] ból kończyn[4]
	Rzadko	miopatia (w tym zapalenie mięśni)[2], rabdomioliza[2] Zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia
	Bardzo rzadko	bóle stawów[2]
	Częstość nieznana	miopatia martwicza o podłożu immunologicznym[2], zaburzenia ścięgien (czasami powikłane zerwaniem[2]), miopatia/rabdomioliza[5] (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	krwiomocz[2]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	ginekomastia[2]
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT[4]
	Niezbyt często	zwiększenie aktywności CPK we krwi[3], zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy[3], nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby[3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	astenia[2], zmęczenie[3]
	Niezbyt często	ból w klatce piersiowej[3], ból[3], osłabienie[4], obrzęk obwodowy[4]

[1] Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

[2] Profil działań niepożądanych rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i dużego doświadczenia po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu.

[3] Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (N = 2 396) i częściej niż w grupie placebo (N = 1 159).

[4] Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane obserwowano u pacjentów stosujących ezetymib podawany jednocześnie ze statyną (N = 11 308) i z większą częstością niż u pacjentów u których statyna była podawana w monoterapii (N = 9 361).

[5] Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (podawany ze statyną lub bez statyny).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych leku jest zależna od dawki.

Wpływ na nerki

Białkomocz, wykrywany w badaniu paskowym i głównie pochodzenia kanalikowego, obserwowano u pacjentów leczonych rozuwastatyną. Zmiany stężenia białka w moczu z zera lub śladowego do ++ lub więcej obserwowano u < 1% pacjentów w pewnym momencie leczenia dawkami 10 i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie przesunięcia (od zera lub śladowego do +) po podaniu dawki 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub ustępuje samoistnie podczas kontynuowania leczenia. Przegląd danych z badań

klinicznych i dotychczasowych doświadczeń po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.
U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania jest niewielka.

Wpływ na mięśnie szkieletowe
U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a w szczególności w dawkach > 20 mg, zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz, rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.
U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności CK; Większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca. W przypadku zwiększenia aktywności CK (> 5× GGN) leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. Większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca.
Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń dotyczących wątroby (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

Zgłaszano następujące działania niepożądane związane z niektórymi statynami:
- Dysfunkcja seksualna.
- Wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Ezetymib podawany jednocześnie z fenofibratem
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: ból brzucha (często)

W wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, 625 pacjentów leczono przez okres do 12 tygodni, a 576 pacjentów przez okres do 1 roku. W badaniu tym 172 pacjentów leczonych ezetymibem i fenofibratem ukończyło 12-tygodniową terapię, a 230 pacjentów leczonych ezetymibem i fenofibratem (w tym 109, którzy otrzymywali ezetymib w monoterapii przez pierwsze 12 tygodni) ukończyło 1 rok leczenia. Badanie to nie miało na celu porównania grup leczonych pod kątem rzadkich zdarzeń. Częstość występowania (95% CI) klinicznie istotnego zwiększenia aktywności (> 3 x GGN, kolejno) w aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 4,5% (1,9; 8,8) i 2,7% (1,2, 5,4) odpowiednio dla monoterapii fenofibratem i ezetymibu podawanego jednocześnie z fenofibratem, skorygowanych o ekspozycję na leczenie. Częstość występowania cholecystektomii wynosiła odpowiednio 0,6% (0,0, 3,1) i 1,7% (0,6; 4,0) w monoterapii fenofibratem i ezetymibem podawanym jednocześnie z fenofibratem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wyniki badań laboratoryjnych
W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem ezetymibu w monoterapii częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT i (lub) AspAT ≥ 3× GGN, kolejno) była podobna w grupie otrzymującej ezetymib (0,5%) i placebo (0,3%).
W badaniach dotyczących jednoczesnego podawania częstość występowania wynosiła 1,3% u pacjentów leczonych ezetymibem podawanym jednocześnie ze statyną i 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zwiększenie to było na ogół bezobjawowe, nie było związane z cholestazą i powróciło do wartości wyjściowych po przerwaniu leczenia lub podczas kontynuowania leczenia (patrz punkt 4.4).
W badaniach klinicznych aktywność CPK > 10× GGN zgłoszono u 4 z 1 674 (0,2%) pacjentów, którym podawano ezetymib w monoterapii, w porównaniu z 1 z 786 (0,1%) pacjentów, którym podawano placebo, oraz u 1 z 917 (0,1%) pacjentów, którym podawano jednocześnie ezetymib i statynę, w porównaniu z 4 z 929 (0,4%) pacjentów, którym podawano same statyny. Nie stwierdzono częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego zawierającego ezetymib i rozuwastatynę u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Rozuwastatyna
W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym zwiększenie aktywności CK >10 x GGN oraz objawy dotyczące mięśni po wysiłku lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych był podobny.

Ezetymib
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 (≥3 x GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano zwiększenia aktywności CK (≥10 x GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248) zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT (≥3 x GGN) obserwowano w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CK (≥10 x GGN). Nie opisywano przypadków miopatii.
Badania te nie były skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych.

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.

Ezetymib
W badaniach klinicznych wykazano, że ezetymib podawany w dawce 50 mg/dobę 15 zdrowym ochotnikom 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 5000 mg/kg mc. u szczurów i myszy oraz 3000 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.

Rozuwastatyna
Nie ma opublikowanych danych z piśmiennictwa dotyczących przedawkowania rozuwastatyny. Nie ma specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny. Należy monitorować czynność wątroby i stężenie CK. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa przyniosła korzyści.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, skojarzenia; Inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniu z innymi środkami modyfikującymi stężenie lipidów.
Kod ATC: C10BA06

Mechanizm działania
Cholesterol w osoczu pochodzi z wchłaniania jelitowego i syntezy endogennej.
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada zawiera ezetymib i rozuwastatynę, 2 związki obniżające poziom lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.
Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada obniża podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (TOTAL-C), LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), trójglicerydów (TG) i nie-HDL-C oraz zwiększa poziom cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

Ezetymib
Ezetymib należy do nowej klasy związków obniżających stężenie lipidów, które selektywnie hamują jelitowe wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od innych klas związków obniżających stężenie cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywic], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Celem molekularnym ezetymibu jest transporter steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), który jest odpowiedzialny za jelitowy wychwyt cholesterolu i fitosteroli.

Rozuwastatyna
Rozuwastatyna jest selektywnym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość, który przekształca 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzym A w mewalonian, prekursor cholesterolu. Głównym miejscem działania rozuwastatyny jest wątroba, narząd docelowy w którym jest obniżane stężenie cholesterolu.

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

Działanie farmakodynamiczne
Ezetymib
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 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono serię badań przedklinicznych w celu określenia selektywności ezetymibu w hamowaniu wchłaniania cholesterolu. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu [^{14}C] bez wpływu na wchłanianie TG, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych zmieniają się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL.
Podawanie ezetymibu ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Rozuwastatyna
Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie LDL-C, całkowitego C i TG oraz zwiększa stężenie cholesterolu HDL. Obniża również Apo B, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa Apo A-I

(patrz Tabela 2). Rozuwastatyna obniża również stosunek LDL-C/HDL-C, C/HDL-C całkowity i nie-HDL-C/HDL-C oraz Apo B/Apo A-I.

Tabela 2: Reakcja na zastosowaną dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typ IIa i IIb) (skorygowana średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej)

Dawka	N	LDL-C	Cholesteol całkowity	HDL-C	TG	nieHDL-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

Efekt terapeutyczny uzyskuje się w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi osiąga się w ciągu 2 tygodni. Maksymalna odpowiedź na leczenie jest zwykle osiągana w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ezetymib

W kontrolowanych badaniach klinicznych ezetymib, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze statynami, znacząco zmniejszał całkowite C, LDL-C, Apo B i TG oraz zwiększał HDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią.

Hipercholesterolemia pierwotna

W podwójnie ślepym, kontrolowanym placebo, 8-tygodniowym badaniu, 769 pacjentów z hipercholesterolemią otrzymujących już monoterapię statynami, ale nie w docelowym poziomie LDL-C w ramach Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej (NCEP) (2,6 – 4,1 mmol/l [100 – 160 mg/dl], w zależności od charakterystyki wyjściowej) zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo jako dodatek do trwającej terapii statynami.

Wśród pacjentów leczonych statynami, u których nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C na początku badania (~82%), istotnie więcej pacjentów losowo przydzielonych do grupy ezetymibu osiągnęło docelowe stężenie LDL-C w punkcie końcowym badania w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi do grupy placebo, odpowiednio 72% i 19%. Odpowiadające temu zmniejszenie stężenia LDL-C różniło się istotnie (odpowiednio 25% i 4% dla ezetymibu i placebo). Ponadto ezetymib w skojarzeniu z trwającą terapią statynami istotnie zmniejszał stężenie całkowitego C, Apo B, TG i zwiększało stężenie HDL-C w porównaniu z placebo. Ezetymib lub placebo w skojarzeniu ze statynami zmniejszały medianę białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0% w stosunku do wartości wyjściowych.

W 2 podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych placebo, 12-tygodniowych badaniach z udziałem 1 719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, ezetymib w dawce 10 mg znacząco obniżał stężenie całkowitego C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i TG (8%) oraz zwiększał HDL-C (3%) w porównaniu z placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na stężenie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D i E w osoczu, nie miał wpływu na czas protrombinowy i, podobnie jak inne leki obniżające stężenie lipidów, nie upośledzał wytwarzania steroidowych hormonów kory nadnerczy.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest skuteczna u osób dorosłych z hipercholesterolemią, z hipertriglicerydemią i bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku, a także w szczególnych populacjach, takich jak diabetycy lub pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną.

Na podstawie zbiorczych danych III fazy wykazano, że rozuwastatyna jest skuteczna w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie wyjściowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/l) zgodnie z uznanymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS;

1998); około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło docelowe poziomy LDL-C (< 3 mmol/l).

W dużym badaniu 435 pacjentom z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną podawano rozuwastatynę w dawce 20–80 mg w schemacie siłowego miareczkowania. Wszystkie dawki wykazały korzystny wpływ na parametry lipidowe i leczenie do zamierzonych celów. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (12 tygodni leczenia) stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. 33% pacjentów osiągnęło wytyczne EAS dotyczące poziomu LDL-C (< 3 mmol/l).

W otwartym badaniu klinicznym z wymuszonym miareczkowaniem 42 pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano pod kątem odpowiedzi na rozuwastatynę w dawce 20–40 mg. W całej populacji średnie obniżenie stężenia LDL-C wyniosło 22%.

Połączenie ezetymibu + rozuwastatyny
Skojarzenie rozuwastatyny z ezetymibem w dawce 10 mg umożliwiło większe zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i pozwoliło większej liczbie pacjentów osiągnąć docelowe stężenie cholesterolu LDL. Wykazano to w badaniu klinicznym z udziałem 469 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rozuwastatynę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem przez 6 tygodni.
Skojarzenie rozuwastatyny z ezetymibem obniżało stężenie cholesterolu LDL znacznie bardziej niż rozuwastatyna (3,4 mmol/l vs. 2,8 mmol/l). Inne składniki profilu lipidowo-lipoproteinowego również uległy znacznej poprawie (p < 0,001) w przypadku rozuwastatyny z ezetymibem. Obie metody leczenia były na ogół dobrze tolerowane.
W innym 6-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym w grupach równoległych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (10 mg) dodanego do stałej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze zwiększeniem dawki rozuwastatyny z 5 do 10 mg lub z 10 do 20 mg. Badana populacja obejmowała 440 osób z umiarkowanie wysokim/wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca z poziomem cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) wyższym niż zalecenia National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl dla osób umiarkowanie wysokiego/wysokiego ryzyka bez miażdżycowej choroby naczyniowej lub <70 mg/dl dla osób wysokiego ryzyka z miażdżycową chorobą naczyniową). Zebrane dane wykazały, że ezetymib dodany do stabilnej rozuwastatyny w dawce 5 mg lub 10 mg zmniejszał stężenie cholesterolu LDL o 21%. Natomiast podwojenie dawki rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg obniżyło poziom cholesterolu LDL o 5,7%. Indywidualnie ezetymib w skojarzeniu z rozuwastatyną w dawce 5 mg zmniejszał stężenie cholesterolu LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 10 mg, a ezetymib w skojarzeniu z rozuwastatyną w dawce 10 mg zmniejszał stężenie cholesterolu LDL w większym stopniu niż rozuwastatyna w dawce 20 mg. W porównaniu z zwiększaniem dawki rozuwastatyny, dodanie ezetymibu powodowało istotnie większe osiągnięcie stężenia cholesterolu LDL wynoszącego <70 lub <100 mg/dl i <70 mg/dl u wszystkich pacjentów; spowodowało znacznie większe obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego, cholesterolu lipoprotein o innej gęstości i apolipoproteiny B; i powodowało podobny wpływ na inne parametry lipidowe. Podsumowując, w porównaniu ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny, ezetymib w dawce 10 mg dodany do stabilnej rozuwastatyny w dawce 5 mg lub 10 mg powodował większą poprawę wielu parametrów lipidowych.

6-tygodniowe, randomizowane badanie zostało zaprojektowane w celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa rozuwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (N = 469). Istotnie więcej pacjentów otrzymujących ezetymib + rozuwastatynę niż samą rozuwastatynę osiągnęło swój cel ATP III LDL-C (< 100 mg/dl, 94,0% vs 79,1%, p < 0,001). Rozuwastatyna w dawce 40 mg była skuteczna w poprawie miażdżycowego profilu lipidowego w tej populacji wysokiego ryzyka.

W randomizowanym, otwartym, 12-tygodniowym badaniu GRAVITY oceniano poziom obniżenia stężenia LDL w każdym ramieniu leczenia (ezetymib + rozuwastatyna 10 mg / 10 mg, 10 mg / 20 mg; ezetymib + symwastatyna 10 mg / 40 mg, 10 mg / 80 mg). Zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku małych dawek rozuwastatyny w skojarzeniach wyniosło 59,7% i było istotnie większe niż w przypadku małych dawek skojarzonych z symwastatyną (55,2%) (p < 0,05).

Leczenie dużą dawką rozuwastatyny w skojarzeniu zmniejszyło LDL-C o 63,5% w porównaniu ze zmniejszeniem o 57,4% w przypadku kombinacji dużych dawek symwastatyny ($p < 0,001$).

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z zastosowaniem Rosuvastatin + Ezetimibe Biodemada we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem
Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg i ezetymibu w dawce 10 mg powodowało 1,2-krotne zwiększenie AUC rozuwastatyny u osób z hipercholesterolemią. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem, jeśli chodzi o działania niepożądane.

Wchłanianie
Ezetymib
Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Glukuronian 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.

Rozuwastatyna
Maksymalne stężenie rozuwastatyny w osoczu osiąga się po około 5 godzinach od podania doustnego. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja
Ezetymib
Ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się odpowiednio w 99,7% i 88 – 92% z białkami osocza ludzkiego.
Rozuwastatyna
Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania cholesterolu frakcji LDL. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami.

Metabolizm
Ezetymib
Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i wątrobie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie jest wydalany z żółcią. Minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja fazy I) zaobserwowano u wszystkich ocenianych gatunków. Ezetymib i glukuronid ezetymimibu są głównymi związkami pochodnymi leków wykrywanymi w osoczu, stanowiącymi odpowiednio około 10–20% i 80–90% 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.

Rozuwastatyna
Rozuwastatyna ulega ograniczonemu metabolizmowi (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym z udziałem enzymów cytochromu P450. Głównym izoenzymem uczestniczącym w metabolizmie rozuwastatyny był CYP2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy wykazuje aktywność

o około 50% słabszą niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna odpowiada za ponad 90% aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA we krwi.

Eliminacja

Ezetymib

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.

Rozuwastatyna

Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem (około 5% w postaci niezmienionej). Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 19 godzin i nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia geometryczna klirensu osoczowego wynosi około 50 litrów na godzinę (współczynnik zmienności 21,7%).
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA wątrobowy wychwyt rozuwastatyny odbywa się przy udziale transportera błonowego OATP-C. Transporter ten ma ważne znaczenie dla wątrobowej eliminacji rozuwastatyny.

Liniowość

Ogólnoustrojowa ekspozycja na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Nie stwierdzono zmian parametrów farmakokinetycznych po podaniu wielu dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność wątroby

Ezetymib

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 ze zdrowymi ochotnikami. 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 ochotnikami około czterokrotnie między 1. a 14. dniem badania. U pacjentów z lekką 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).

Rozuwastatyna

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 2-krotne zwiększenie ekspozycji układowej w porównaniu z pacjentami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha.
Brak danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

Niewydolność nerek

Ezetymib

U pacjentów z ciężką chorobą nerek (n=8; średni klirens kreatyniny Clkr ≤30 ml/min/1,73 m^2) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,5-krotne zwiększenie średniej wartości AUC dla całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami (n=9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

Rozuwastatyna
W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny ani N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowego metabolitu w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników.
U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Wiek i płeć

Ezetymib
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. 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.

Rozuwastatyna
Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku lub płci na farmakokinetykę rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna, jak u dorosłych ochotników (patrz niżej „Dzieci i młodzież").

Rasa

Rozuwastatyna
Badania farmakokinetyki wykazują, że mediana wartości AUC i C_{max} u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) jest około 2- krotnie większa niż u osób rasy kaukaskiej. Azjaci z subkontynentu Indyjskiego wykazują około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max}.
Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między grupą rasy kaukaskiej a grupą czarną.

Polimorfizmy genetyczne

Rozuwastatyna
Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Tak szczegółowego genotypowania nie wykonuje się rutynowo w praktyce klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznanym polimorfizmem tego rodzaju zaleca się stosowanie produktu zawierającego rozuwastatynę z ezetymibem w mniejszej dawce dobowej.

Populacja dzieci i młodzieży

Ezetymib
Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku ≥ 6 lat i u dorosłych jest podobna. Nie są dostępne dane dotyczące tej farmakokinetyki u dzieci w wieku <6 lat.
Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną

(HoFH) i heterozygotyczną (HeFH) lub z sitosterolemią.

Rozuwastatyna
W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (w postaci tabletek) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazały, 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były typowe dla statyn. Niektóre z nich były bardziej nasilone niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Takie działanie przypisuje się farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom między lekami podczas leczenia skojarzonego. Nie obserwowano ich podczas badań klinicznych. Miopatię stwierdzano u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz od 500 do 2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów ezetymibu).
Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn nie powodowało działania teratogennego u szczurów.
U ciężarnych samic królików odnotowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (zrośnięte kręgi piersiowe i ogonowe, zmniejszona liczba kręgów ogonowych.
W serii testów *in vivo* i *in vitro* ezetymib podawany w monoterapii lub jednocześnie ze statynami nie wykazywał potencjału genotoksycznego.

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 (≥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 powstawania kamieni żółciowych związanego z leczniczym zastosowaniem ezetymibu.
Długoterminowe badania działania rakotwórczego ezetymibu dały wynik negatywny.
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 1000 mg/kg mc./dobę ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików. Stosowanie ezetymibu z lowastatyną miało letalne działanie na zarodki.

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 ekspozycji klinicznej były: stwierdzane w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym 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 kilkukrotnie większa niż po podaniu dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna typ 102
Krospowidon typ A
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Powidon K-30
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tabletek.
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 w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Biodemada Sp. z o.o.
ul. Karowa 31a
00-324 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO