

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Suvezen 10 mg/10 mg comprimate filmate
Suvezen 20 mg/10 mg comprimate filmate
Suvezen 40 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Suvezen 10 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

Suvezen 20 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

Suvezen 40 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 40 mg (sub formă de rosuvastatină calcică) și ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Suvezen 10 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 210,9 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Suvezen 20 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 268,9 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Suvezen 40 mg/10 mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 384,8 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Suvezen 10 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu un diametru de aproximativ 9,1 mm.

Suvezen 20 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă până la galben deschis, cu un diametru de aproximativ 9,9 mm.

Suvezen 40 mg/10 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu un diametru de aproximativ 11,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie primară/Hipercolesterolemie familială forma homozigotă (HoFH)

Suvezen este indicat, în plus față de dietă, în tratamentul hipercolesterolemiei primare (familială heterozigotă și non-familială) sau al hipercolesterolemiei familiale forma homozigotă la pacienții adulți:

- care nu sunt controlați în mod adecvat doar cu statine,

- care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, în aceleași doze cum există în combinația în doză fixă, dar administrate ca medicamente diferite.

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Suvezen este indicat ca tratament de substituție la pacienții adulți, care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate în asociere, dar ca medicamente separate, cu aceleași concentrații conținute în combinația în doză fixă, pentru a scădea riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană (Coronary Heart Disease - CHD) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Suvezen nu este adecvat pentru tratamentul inițial.

Atunci când Suvezen este indicat pentru pacienții care nu sunt controlați doar cu statine, doza de Suvezen trebuie individualizată în funcție de nivelurile lipidice țintă și de răspunsul pacientului.

Atunci când Suvezen este indicat pentru pacienții care sunt controlați în mod adecvat cu rosuvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceleași doze ca în cazul combinației fixe, dar ca medicamente separate, inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

Pacientul trebuie să utilizeze concentrația corespunzătoare tratamentului său anterior.

Doza recomandată este de un comprimat de Suvezen pe zi.

Administrarea în asociere cu chelatori de acizi biliari

Suvezen trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte de, fie după 4 ore sau mai mult de la utilizarea unui chelator de acizi biliari (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

La pacienții cu vârsta peste 70 de ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozei, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu ajutorul substanțelor active administrate individual, iar trecerea la utilizarea combinației în doză fixă cu concentrația corespunzătoare este posibilă după stabilirea dozelor adecvate.

Insuficiență hepatică

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

Insuficiență renală

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

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

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

Rasă

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

Polimorfisme genetice

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

Doze la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie

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

Tratament concomitent

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

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

Mod de administrare

Calea de administrare este orală. Suvezen poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- În timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).
- Prezența unei boli hepatice active sau a unor creșteri inexplicabile, persistente, ale valorilor plasmatică ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatică ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) (vezi pct. 4.4).
- La pacienții cu miopatie (vezi pct. 4.4).

- La pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.5).

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

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

(vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra mușchilor striati

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

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

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc o stare de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Suvezen trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Determinarea creatin-kinazei

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

Înainte de începerea tratamentului

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

- insuficiență renală,
- hipotiroidie,
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau a unui fibrat,
- abuz de alcool etilic,

- vârsta > 70 ani,
- situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2),
- utilizare concomitentă de fibrați.

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

În timpul tratamentului

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

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

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

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

Efecte hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor ($\geq 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN]). Se recomandă ca testele funcției hepatice să fie efectuate înainte de și la 3 luni după inițierea tratamentului. Tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă în cazul în care concentrația plasmatică a transaminazelor depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale. Frecvența de raportare pentru evenimentele hepatice grave (constând în principal în creșteri ale transaminazelor hepatice), în timpul utilizării după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg.

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

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

Boală hepatică și consumul de alcool etilic

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

Efecte renale

La pacienții tratați cu doze mari de rosuvastatină, în special cele de 40 mg, a fost observată apariția proteinuriei, detectată prin testarea rapidă (dipstick), în principal de etiologie tubulară, în majoritatea cazurilor cu caracter tranzitoriu sau intermitent. Nu s-a demonstrat că proteinuria ar fi predictivă pentru afecțiuni renale acute sau progresive (vezi pct. 4.8). Frecvența de raportare pentru evenimentele renale grave, în timpul utilizării după punerea pe piață, este mai mare pentru doza de 40 mg. La pacienților tratați cu doza de 40 mg, trebuie luată în considerare o evaluare a funcției renale în timpul controalelor de rutină.

Diabet zaharat

Există unele dovezi care sugerează că statinele, prin efect de clasă, cresc glicemia și, la anumiți pacienți cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular de către statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții care prezintă risc (valori ale glicemiei *à jeun* cuprinse între 5,6 și 6,9 mmol/l, indice de masă corporală IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic în conformitate cu ghidurile naționale.

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

Pneumopatie interstițială

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

Reacții adverse cutanate severe

La administrarea rosuvastatinei, au fost raportate reacții adverse cutanate severe, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Atunci când li se prescrie, pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele reacțiilor cutanate severe și trebuie monitorizați cu atenție. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru această reacție, administrarea Suvezen trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

În cazul în care un pacient a dezvoltat o reacție gravă la administrarea Suvezen, cum sunt SSJ sau sindromul DRESS, tratamentul cu Suvezen nu mai trebuie reluat niciodată la pacientul respectiv.

Inhibitori de protează

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

Fibrați

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

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

Anticoagulante

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

Acid fusidic

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

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

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

Rasă

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

Copii și adolescenți

Utilizarea Suvezen nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Suvezen conține lactoză și sodiu

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

Ciclosporină: Este contraindicată administrarea concomitentă de Suvezen și ciclosporină, din cauza rosuvastatinei (vezi pct. 4.3). În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice (ASC) pentru rosuvastatină au fost, în medie, de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi Tabelul 1). Administrarea concomitentă nu a influențat concentrațiile plasmatice de ciclosporină.

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

Asocieri nerecomandate:

Fibrați și alte medicamente hipolipemiante: La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să cunoască riscul posibil de colelitiază și afectare a veziculei biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul veziculei biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8). Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a dus la o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv, de 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați. Fibrații pot duce la creșterea excreției de colesterol în bilă, ceea ce duce la apariția colelitiazei. În studiile efectuate la animale, ezetimibul a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în lichidul biliar din vezicula biliară, dar nu la toate speciile (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

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

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

Inhibitori de protează: Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează poate determina o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). Într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg rosuvastatină și a unui medicament cu combinația în doză fixă cu doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere de aproximativ trei ori a ASC pentru rosuvastatină și, respectiv, de aproximativ șapte ori pentru C_{max} . Utilizarea concomitentă a rosuvastatinei cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă a ajustărilor dozelor pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

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

Acid fusidic: Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut atunci când se administrează concomitent acid fusidic pe cale sistemică cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamic, fie farmacocinetic, sau ambele) nu este încă cunoscut. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri de deces), la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic concomitent cu statine.

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

Alte interacțiuni:

Enzimele citocromului P450: rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* indică faptul că rosuvastatina nu este nici inhibitor, nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care să rezultate din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni

relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (inhibitor al izoenzimelor CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (inhibitor al izoenzimelor CYP2A6 și CYP3A4).

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimibul nu are efect inductor asupra enzimelor citocromului P450, implicate în procesul de metabolizare a medicamentelor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și alte medicamente cunoscute ca fiind metabolizate prin intermediul citocromilor P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferazei.

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

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

Colestiramină: administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ezetimibul total (ezetimib+ezetimib glucuroconjugat) cu aproximativ 55%. Reducerea incrementală a concentrațiilor plasmatice ale lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) indusă de administrarea concomitentă de ezetimib și colestiramină poate fi mai scăzută din cauza acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Anticoagulante, antagoniști ai vitaminei K: Într-un studiu efectuat la doisprezece bărbați adulți sănătoși, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină. Cu toate acestea, în cadrul experienței de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă Suvezen este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

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

Clopidogrel: S-a demonstrat că, clopidogrel crește expunerea la rosuvastatină la pacienți, de 2 ori (ASC) și de 3 ori (C_{max}) după administrarea unei doze de 300 mg clopidogrel, și de 1,4 ori (ASC) fără efect asupra C_{max} după administrarea repetată a unei doze de 75 mg clopidogrel.

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

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

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

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

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

Interacțiuni care impun ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi, de asemenea, Tabelul 1): În cazul în care este necesar să se administreze concomitent rosuvastatină cu alte medicamente cu efect cunoscut de creștere a expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească pe aceea pentru o doză zilnică de rosuvastatină de 40 mg, utilizată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu, o doză de 20 mg de rosuvastatină cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg de rosuvastatină cu o combinație de ritonavir/atazanavir (o creștere de 3,1 ori).

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

Schema de tratament a medicamentului cu care interacționează	Schema de tratament cu rosuvastatină	Modificarea a ASC a rosuvastatinei*
Ciclosporină de la 75 mg de două ori pe zi la 200 mg de două ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	↑ de 7,1 ori
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↑ de 3,1 ori
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg doză unică	↑ de 3,8 ori
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 2,1 ori
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	↑ de 2,7 ori
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi/ dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	↑ de 2,6 ori
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 2,3 ori
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 2,2 ori
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg la 24 ore	20 mg, doză unică	↑ de 2 ori
Clopidogrel 300 mg doză de încărcare, urmată de 75 mg o dată pe zi, 7 zile	40 mg o dată pe zi	↑ de 2 ori, ↑ de 1,4 ori
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↑ de 1,9 ori
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,6 ori
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	↑ de 1,5 ori
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	↑ de 1,4 ori
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibilă	↑ de 1,4 ori
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	**↑ de 1,4 ori
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔

Silimarina 140 mg de trei ori pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↔
Fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, 7 zile	10 mg, 7 zile	↔
Rifampicină 450 mg o dată pe zi, 7 zile	20 mg, doză unică	↔
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↔
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, 11 zile	80 mg, doză unică	↔
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↓ de 20%
Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	↓ de 47%
<p>*Datele exprimate ca modificare de x -ori reprezintă un raport simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie. Datele prezentate ca procent reprezintă diferența procentuală raportată la rosuvastatina administrată în monoterapie.</p> <p>Creșterea este indicată prin "↑", nicio schimbare este indicată prin "↔", scăderea este indicată prin "↓".</p> <p>**Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune cu doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ.</p>		

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

Sarcina

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

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

Alăptarea

Studiile la șobolan au arătat că ezetimibilul este excretat în laptele matern. Nu este cunoscut dacă ezetimibilul este excretat în laptele matern la om.

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului indusă de apariția reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea reacțiilor adverse în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

<u>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</u>	<u>Frecvență</u>	<u>Reacție adversă</u>
Tulburări hematologice și limfaticе	rare	trombocitopenie ²
	cu frecvență necunoscută	trombocitopenie ⁵
Tulburări ale sistemului imunitar	rare	reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem ²
	cu frecvență necunoscută	reacții de hipersensibilitate (incluzând erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem) ⁵
Tulburări endocrine	frecvente	diabet zaharat ^{1, 2}
Tulburări metabolice și de nutriție	mai puțin frecvente	apetit alimentar scăzut ³
Tulburări psihice	cu frecvență necunoscută	depresie ^{2, 5}
Tulburări ale sistemului nervos	frecvente	cefalee ^{2, 4} , amețeli ²
	mai puțin frecvente	parestezie ⁴
	foarte rare	polineuropatie ² , pierdere a memoriei ²
	cu frecvență necunoscută	neuropatie periferică ² , tulburări ale somnului (incluzând insomnie și coșmaruri) ² , amețeli ⁵ ; parestezii ⁵ , miastenia gravis

<u>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</u>	<u>Frecvență</u>	<u>Reacție adversă</u>
Tulburări oculare	cu frecvență necunoscută	miastenie oculară
Tulburări vasculare	mai puțin frecvente	bufeuri ³ , hipertensiune arterială ³
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	mai puțin frecvente	tuse ³
	cu frecvență necunoscută	tuse ² , dispnee ^{2,5}
Tulburări gastro-intestinale	frecvente	constipație ² , greață ² , durere abdominală ^{2,3} , diaree ³ , flatulență ³
	mai puțin frecvente	dispepsie ³ ; boală de reflux gastroesofagian ³ ; greață ³ , xerostomie ⁴ ; gastrită ⁴
	rare	pancreatită ²
	cu frecvență necunoscută	diaree ² , pancreatită ⁵ ; constipație ⁵
Tulburări hepatobiliare	rare	creștere a valorilor transaminazelor hepatice ²
	foarte rare	icter ² , hepatită ²
	cu frecvență necunoscută	hepatită ⁵ , colelitiiază ⁵ , colecistită ⁵
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	mai puțin frecvente	prurit ^{2,4} , erupție cutanată tranzitorie ^{2,4} , urticarie ^{2,4}
	cu frecvență necunoscută	sindrom Stevens-Johnson ² , eritem polimorf ⁵ , reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) ²
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	frecvente	mialgie ^{2,4}
	mai puțin frecvente	artralgie ³ ; spasme musculare ³ ; durere la nivelul gâtului ³ , dorsalgie ⁴ ; miastenie ⁴ ; durere la nivelul extremităților ⁴
	rare	miopatie (incluzând miozită) ² , rabdomioliză ² , sindrom asemănător lupusului, ruptură musculară
	foarte rare	artralgie ²
	cu frecvență necunoscută	miopatie necrozantă mediată imun ² , afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori prin rupturi ² , mialgie ⁵ ; miopatie/rabdomioliză ⁵ (vezi pct. 4.4)

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări renale și ale căilor urinare	foarte rare	hematurie ²
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	foarte rare	ginecomastie ²
Investigații diagnostice	frecvente	valori crescute ale ALT și/sau ale AST ⁴
	mai puțin frecvente	valori crescute ale ALT și/sau ale AST ³ ; concentrație plasmatică crescută a CPK ³ ; valoare crescută a gamma-glutamyltransferazei ³ ; valori anormale ale testelor funcției hepatice ³
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	frecvente	astenie ² , fatigabilitate ³
	mai puțin frecvente	durere toracică ³ , durere ³ , astenie ⁴ ; edem periferic ⁴
	cu frecvență necunoscută	edem ² , astenie ⁵

¹ Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei a jeun $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială) – pentru rosuvastatină.

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

³ Ezetimib administrat în monoterapie. Reacțiile adverse au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib (N=2396) decât la cei la care s-a administrat placebo (N=1159).

⁴ Ezetimibul administrat în asociere cu o statină. Reacțiile adverse au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (N=11308), decât la cei tratați cu statină administrată în monoterapie (N=9361).

⁵ Reacții adverse suplimentare ale ezetimibului, raportate în cadrul experienței după punerea pe piață (cu sau fără statină).

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

Efecte renale: Proteinuria, în special de origine tubulară, detectată prin testarea cu stripuri urinare a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La $< 1\%$ din pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% din cei tratați cu 40 mg au survenit, într-un anumit moment pe parcursul tratamentului, modificări ale proteinelor urinare, de la absența acestora sau urme la valori ++ sau mai mult. O creștere mică, de la absența acestora sau urme până la valori + a fost observată la administrarea dozelor de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare spontan la continuarea tratamentului. Revizuirea datelor obținute din studiile clinice și experiența după punerea pe piață nu a identificat, până în prezent, o asociere cauzală între proteinurie și afectarea renală acută sau progresivă.

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

Efecte la nivelul mușchilor striati: La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgie, miopatie (incluzând miozită) și, rareori, rabdomioliză asociată cu și fără insuficiență renală acută, pentru toate dozele și, în special, pentru doze > 20 mg. La pacienții tratați cu rosuvastatină, a fost observată o creștere corelată cu doza a concentrațiilor plasmatică ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul

trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK sunt mari ($> 5 \times \text{LSVN}$) (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

Valori ale testelor de laborator

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

În studii clinice, creșteri ale concentrațiilor plasmaticice de CPK $> 10 \times \text{LSVN}$ au fost raportate la 4 din 1674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și la 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat în asociere ezetimib și statină, comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent miopatie sau rabdomioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (administrare de placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

Rosuvastatină: Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți, cu durată de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale CK $> 10 \times \text{LSVN}$ și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice de la adulți. Pe de altă parte, profilul de siguranță al rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți, comparativ cu cel al adulților.

Ezetimib: Într-un studiu care a inclus copii (cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau non-familială ($n = 138$), au fost observate creșteri ale ALT și/sau AST ($\geq 3 \times \text{LSVN}$, consecutiv) la 1,1% (1 pacient) din pacienții la care s-a administrat ezetimib, comparativ cu 0% în grupul în care s-a administrat placebo. Nu s-au înregistrat creșteri ale CPK ($\geq 10 \times \text{LSVN}$). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

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

Aceste studii nu au fost adecvate pentru compararea reacțiilor adverse rare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

Ezetimib

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

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

Rosuvastatină

Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Este improbabil ca hemodializa să aibă beneficii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune:

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

Ezetimib

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Au fost efectuate o serie de studii preclinice pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția de colesterol marcat cu ¹⁴C, fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

În studiile clinice controlate, ezetimibul administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, a scăzut semnificativ colesterolul total (total-C), complexul colesterol-lipoproteine cu densitate moleculară mică (LDL-C), apolipoproteina B (Apo B) și trigliceridele (TG) și a crescut complexul colesterol-lipoproteine cu densitate moleculară crescută (HDL-C) la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie care utilizau deja monoterapie cu statină și care nu îndeplineau obiectivul în ceea ce privește LDL colesterolul (2,6 până la 4,1 mmol/l [100 până 160 mg/dl] în funcție de caracteristicile de la momentul inițial) conform *National Cholesterol Education Program* (NCEP), au fost împărțiți randomizat să li se administreze fie ezetimib 10 mg, fie placebo în plus față de tratamentul curent cu statină.

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

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

Rosuvastatină

Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care transformă 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A în mevalonat, un precursor al colesterolului. Principalul loc de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

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

Efecte farmacodinamice

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

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

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Într-un studiu clinic extins, la 435 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă s-a administrat rosuvastatină în doze cuprinse între 20 mg și 80 mg, cu un design de creștere accelerată a dozei. Toate dozele au demonstrat un efect benefic asupra parametrilor lipidici și obiectivelor de atins ale tratamentului. După creșterea treptată a dozei până la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de

tratament), valoarea LDL-colesterolului a scăzut cu 53%. 33% din pacienți au atins obiectivele ghidurilor EAS pentru valorile LDL-C (<3 mmol/l).

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

Administrarea în asociere a rosuvastatinei/ezetimibului

Eficacitate și siguranță clinică

Administrarea rosuvastatinei în asociere cu ezetimib 10 mg a permis scăderi mai mari ale LDL-colesterolului și a permis unui număr mai mare de pacienți să atingă obiectivele privind valoarea LDL-colesterolului. Acest fapt a fost demonstrat într-un studiu clinic care a inclus 469 pacienți, care au fost repartizați randomizat în grupul la care s-a administrat rosuvastatină în monoterapie sau în grupul la care s-a administrat în asociere cu ezetimib, timp de 6 săptămâni.

Asocierea rosuvastatină/ezetimib a scăzut valoarea LDL-colesterolului semnificativ mai mult decât rosuvastatina (3,4 mmol/l, față de 2,8 mmol/l). Alte componente ale profilului lipidic/lipoproteinic s-au îmbunătățit, de asemenea, semnificativ ($p < 0,001$) cu asocierea rosuvastatină/ezetimib. Ambele tratamente au fost, în general, bine tolerate.

Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, pe grupuri paralele, cu durată de 6 săptămâni, a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg) adăugat tratamentului stabil cu rosuvastatină, comparativ cu creșterea dozei de rosuvastatină de la 5 la 10 mg sau de la 10 la 20 mg.

Populația din studiu a inclus 440 subiecți cu risc moderat crescut/crescut de boală coronariană, cu valori ale LDL-colesterolului mai mari decât cele recomandate conform *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (<100 mg/dl pentru subiecții cu risc moderat crescut/crescut, fără boală vasculară aterosclerotică, sau <70 mg/dl pentru subiecții cu risc crescut și boală vasculară aterosclerotică). Datele cumulate au demonstrat că ezetimibul adăugat tratamentului prestabilit cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg a scăzut valoarea LDL-colesterolului cu 21%. Spre deosebire, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau la 20 mg a scăzut valoarea LDL-colesterolului cu 5,7%. Individual, ezetimibul plus rosuvastatină în doză de 5 mg a scăzut valoarea LDL-colesterolului mai mult decât a scăzut rosuvastatina în doză de 10 mg, iar ezetimibul plus rosuvastatină în doză de 10 mg a scăzut valoarea LDL-colesterolului mai mult decât a scăzut rosuvastatina în doză de 20 mg. Comparativ cu creșterea treptată a dozei de rosuvastatină, în cazul adăugării de ezetimib la tratament s-a obținut atingerea semnificativ mai importantă a valorilor LDL-colesterolului <70 sau <100 mg/dl și <70 mg/dl la toți subiecții; a determinat scăderi semnificativ mai importante ale colesterolului total, complexului colesterol-lipoproteine care nu au densitate moleculară crescută și apolipoproteinei B; și a determinat efecte similare asupra altor parametri lipidici. În concluzie, comparativ cu dublarea dozei de rosuvastatină, adăugarea unei doze de ezetimib de 10 mg la tratamentul prestabilit cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg a determinat îmbunătățiri mai importante ale multor parametri lipidici.

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, dublu-mascat, cu grupuri paralele, controlat activ (LPS15021) a fost efectuat la 452 de pacienți cu hipercolesterolemie primară și cu risc crescut (RC) sau risc foarte crescut (RFC) de boală cardiovasculară (BCV) și care nu sunt controlați în mod adecvat cu o doză zilnică stabilă de 10 mg sau 20 mg de rosuvastatină sau statină echipotentă, fără niciun alt tratament de modificare a lipidelor (TML).

În timpul fazei de tratament dublu-orb cu durata de 6 săptămâni:

- 208 pacienți cu RC au fost randomizați pentru a li se administra rosuvastatină 10 mg plus ezetimib 10 mg ca asociere în doză fixă (CDF) (R10/E10, n=104) sau rosuvastatină 20 mg (R20, n=104).
- 244 de pacienți cu RFC au fost randomizați pentru a li se administra rosuvastatină 20 mg plus ezetimib 10 mg sub formă de CDF (R20/E10, n=82) sau rosuvastatină 40 mg plus ezetimib 10 mg sub formă de CDF (R40/E10, n=79) sau rosuvastatină 40 mg (R40, n=83).

Criteriul final principal de evaluare a fost modificarea procentuală a LDL-C calculat, de la momentul inițial până în săptămâna a 6-a, la populația cu intenție ajustată de tratament (mITT).

În populația RFC, modificarea medie a LS (cele mai mici pătrate) a LDL-C de la momentul inițial până în săptămâna a 6-a a fost -34,28% pentru grupul R40/E10, -26,90% pentru grupul R20/E10 și -14,62% pentru grupul R40. Superioritatea CDF (R40/E10 sau R20/E10) față de R40 a fost demonstrată cu diferențe medii LS de -19,66% ($p < 0,001$) și, respectiv, -12,28% ($p = 0,015$).

În populația RC, s-a observat, de asemenea, o reducere mai mare a LDL-C de la momentul inițial până în săptămâna 6-a pentru CDF: LS modificări medii de -27,02% pentru grupul R10/E10 și -21,82% pentru grupul R20. S-a observat o scădere relevantă clinic a LDL-C pentru brațul R10/E10, chiar dacă nu s-a putut demonstra superioritatea statistică a R10/E10 față de brațul R20 (diferența medie a LS de -5,20%; $p = 0,306$).

După excluderea datelor provenite de la un participant cu valori aberante din brațul R10/E10, diferența privind modificarea procentuală a LDL-C între brațele de tratament a fost semnificativă statistic în populația RC (diferența medie LS: R10/E10 față de R20: -8,84%; $p = 0,026$).

Constatările generale privind siguranța observate la pacienții tratați cu toate cele trei concentrații Suvezen au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al rosuvastatinei și ezetimibului.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Suvezen la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

Absorbție

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuroconjugat fenolic (ezetimib-glucuroconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în decurs de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuroconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei injectabile.

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

Rosuvastatină

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

Distribuție

Ezetimib

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

Rosuvastatină

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

Metabolizare

Ezetimib

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

Rosuvastatină

Rosuvastatina este metabolizată în proporție mică (aproximativ 10%). Studiile de metabolizare *in vitro*, utilizând hepatocite umane, indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin intermediul citocromului P450. CYP2C9 este principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-demetilat și lactonă. Metabolitul N-demetilat este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina este responsabilă de peste 90% din activitatea de inhibare a HMG-CoA reductazei circulante.

Eliminare

Ezetimib

După administrarea orală de ezetimib-¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au mai fost valori de radioactivitate detectabile în plasmă.

Rosuvastatină

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

Liniaritate: expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici, după administrarea unor doze zilnice repetate.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile, în cadrul căruia s-au administrat doze repetate (10 mg zilnic), efectuat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Rosuvastatină

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

Insuficiență renală

Ezetimib

După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă (n=8; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), ASC medie pentru ezetimibul total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși (n=9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei.

În acest studiu, un pacient inclus suplimentar (pacient post-transplant renal tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

Rosuvastatină

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

Vârstă și sex

Ezetimib

La vârstnici (≥ 65 ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a

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

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

Rosuvastatină

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

Copii și adolescenți

Ezetimib

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

Rosuvastatină

Două studii de farmacocinetică efectuate cu rosuvastatină (administrată sub formă de comprimate) la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, cu vârste cuprinse între 10 și 17 ani și, respectiv, 6 și 17 ani (în total 214 pacienți) au arătat că expunerea la copii și adolescenți pare comparabilă cu sau mai mică decât cea observată la pacienții adulți. Expunerea la rosuvastatină a fost predictibilă în ceea ce privește doza și timpul de-a lungul unei perioade de 2 ani.

Rasă

Rosuvastatină

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

Polimorfisme genetice

Rosuvastatină

Distribuția inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de creștere a expunerii la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică mai mică de rosuvastatină.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile în care s-a administrat asocierea de statine și ezetimib, efectele toxice observate au fost, mai ales, cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest

fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice, nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolan doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 până la 2000 de ori valoarea ASC pentru metabolizii activi).

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

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul administrat în monoterapie sau concomitent cu statine nu a prezentat potențial genotoxic.

Ezetimib

Studiile cu privire la toxicitatea cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg și zi), concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Cu toate acestea, într-un studiu cu durata de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau a altor efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

Testele privind potențialul carcinogen pe termen lung al ezetimibului au fost negative.

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

Rosuvastatină

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Suvezen 10 mg/10 mg:

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E464)
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553)

Suvezen 20 mg/10 mg:

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E464)
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553)
Oxid galben de fer (E-172)

Suvezen 40 mg/10 mg:

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă
Dioxid de siliciu coloidal
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză (E464)
Macrogol
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al

Mărimi de ambalaj: 10, 15, 30, 60, 90, 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15348/2024/01-06
15349/2024/01-06
15350/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024