

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lipocomb 10 mg/10 mg capsule

Lipocomb 20 mg/10 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lipocomb 10 mg/10 mg capsule

Fiecare capsulă conține rosuvastatină 10 mg (sub formă de rosuvastatină sare de zinc) și ezetimib 10 mg.

Lipocomb 20 mg/10 mg capsule

Fiecare capsulă conține rosuvastatină 20 mg (sub formă de rosuvastatină sare de zinc) și ezetimib 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Lipocomb 10 mg/10 mg capsule: capsule gelatinoase tari, mărimea 0, cu sistem de auto-închidere de tip Coni Snap, nemarcate, cu cap și corp de culoare galbenă, care conține două comprimate. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm ( $\pm 0,5$  mm).

Lipocomb 20 mg/10 mg capsule: capsule gelatinoase tari, mărimea 0, cu sistem de auto-închidere de tip Coni Snap, nemarcate, cu cap de culoare caramel și corp de culoare galbenă, care conține două comprimate. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm ( $\pm 0,5$  mm).

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Lipocomb este indicat ca adjuvant al regimului alimentar în tratamentul hipercolesterolemiei ca terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Lipocomb este indicat la pacienții adulți a căror hipercolesterolemie este controlată în mod adecvat cu monocomponentele medicamentului administrate separat, la aceleași concentrații ca în combinația recomandată.

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului cu Lipocomb.

Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, din concentrația recomandată, cu sau fără alimente. Lipocomb nu este indicat pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Lipocomb 10 mg/10 mg și Lipocomb 20 mg/10 mg capsule nu sunt indicate în tratamentul pacienților care necesită doze de 40 mg de rosuvastatină.

Lipocomb trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Lipocomb 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.

#### *Utilizarea la pacienții vârstnici*

La pacienții cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

#### *Administrarea la pacienții cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg.

Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor.

La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză. (vezi pct. 4.3 și pct.5.2).

#### *Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică*

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

#### *Rasă*

La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor.

#### *Polimorfisme genetice*

Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică de Lipocomb.

#### *Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie*

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor.

### *Tratament concomitent*

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care Lipocomb este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir; vezi punctele 4.4 și 4.5). Ori de câte ori este posibil, trebuie să fie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Lipocomb. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Lipocomb este inevitabilă, trebuie să se evalueze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Lipocomb trebuie administrat o dată pe zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu o cantitate suficientă de apă.

### **4.3 Contraindicații**

Lipocomb este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu 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 normalului (LSN)
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.
- la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- la pacienții cu miopatie.
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.

(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. 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 sau atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză. Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatie sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei, tratamentul cu ezetimib, orice statină sau oricare dintre alte substanțe pe care pacientul le utilizează în asociere cu ezetimib trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

#### Efecte hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor ( $\geq 3X$  limita superioară a normalului [LSN]).

Se recomandă ca testele funcțiilor hepatice să fie efectuate la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rosuvastatină. Tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă în cazul în care nivelul transaminazelor serice depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale.

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

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

#### 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).

#### 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 ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă concentrația plasmatică a CK este semnificativ crescută, comparativ cu valoarea normală ( $> 5 \times \text{LSN}$ ), trebuie efectuat un test de confirmare după 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie început dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK  $> 5 \times \text{LSN}$ .

#### Acid fusidic

Lipocomb nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice cu administrare sistemică de acid fusidic sau în termen de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată perioada tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții aflați în tratament asociat cu acid fusidic și statine (vezi secțiunea 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În cazuri excepționale, în care tratamentul sistemic cu acid fusidic este necesar pe o perioadă extinsă, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, administrarea concomitentă de Lipocomb și acid fusidic trebuie luată în considerare de la caz la caz și numai sub monitorizare medicală strictă.

#### Înainte de începerea tratamentului

Lipocomb, similar altor inhibitori ai HMG-Co reductazei, trebuie recomandat cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de 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 fibrat
- consum de alcool etilic în exces
- vârsta  $> 70$  ani
- situații în care poate surveni creșterea volemiei (vezi pct. 5.2)
- administrarea concomitentă de fibrați.

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul beneficiului clinic posibil și se recomandă monitorizare clinică.

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatiche inițiale ale CK sunt semnificativ crescute ( $> 5 \times \text{LSN}$ ).

#### 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 plasmatiche ale CK sunt mult crescute ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar dacă concentrațiile plasmatiche ale CK sunt  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ) tratamentul trebuie întrerupt. Nu este necesară monitorizarea de rutină a valorilor concentrațiilor plasmatiche ale CK la pacienții asimptomatici.

Au fost raportate cazuri foarte rare de mioopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul și după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară proximală și concentrații 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, incluzând gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolide, a fost observată o creștere a incidenței miozitei și mioopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de mioopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Din acest motiv, nu se recomandă asocierea Lipocomb cu gemfibrozil. Beneficiul obținut prin modificările suplimentare ale lipidemiei prin asocierea Lipocomb cu fibrații sau niacina trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri.

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

#### Rasă

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

#### Inhibitori de protează

La subiecții care au primit rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea Lipocomb la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatice de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de Lipocomb este ajustată. (Vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Boală pulmonară interstițială

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

#### Diabetul zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii 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 cu statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 – 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în acord cu ghidurile naționale.

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

#### Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați.

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

### Anticoagulante

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

### Ciclosporină

Vezi pct. 4.3 și 4.5.

### Copii și adolescenți

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

### Afecțiune hepatică și consumul de alcool etilic

Lipocomb trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic și/sau au un istoric de afecțiuni hepatice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Contraindicații

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost, în medie, de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu afectează concentrațiile plasmatice de ciclosporină. Lipocomb este contraindicat la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min, tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea concomitentă a unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 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, în comparație 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 (valori care au prezentat scăderi de 10% și creșteri de 51%), față de 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

Inhibitori de protează: Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează determină o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul de la pct. 4.5). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg de rosuvastatină și un medicament combinat cu doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir / ritonavir 100 mg) 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<sub>max</sub>. 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 Tabel). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Inhibitori de proteine transportoare: Rosuvastatina este un substrat pentru anumite proteine transportoare, incluzând transportorul hepatic de captare hepatică OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Administrarea concomitentă de Lipocomb 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 Tabel).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o dublare a  $C_{max}$  și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4). Pe baza datelor obținute din studii de interacțiune specifice, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante cu fenofibratul, cu toate acestea este posibilă o interacțiune farmacodinamică.

Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacina (acid nicotinic) în doze hipolipemiante ( $\geq 1$  g pe zi) cresc riscul de miopatie, în cazul administrării concomitente cu inhibitorii de HMG-CoA reductază, probabil din cauză că aceștia pot produce miopatie și în cazul administrării în monoterapie.

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii 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 plasmatiche 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, putând duce la apariția colelitiazei. În studiile la animale, ezetimib a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în lichidul biliar din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

#### Acid fusidic:

Riscul de miopatie inclusiv rbdomioliză poate fi crescut de utilizarea concomitentă de acid fusidic administrat sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamică sau farmacocinetică sau ambele) nu este încă cunoscut. Au fost raportate cazuri de rbdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții aflați în tratament cu această asociere.

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

#### Alte interacțiuni

Antiacide: Administrarea rosuvastatinei concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere de aproximativ 50% a concentrației plasmatiche 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.

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

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

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 CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib 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.

Antagoniști de vitamină K: similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea gradată a dozei de rosuvastatină, la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamina K (de exemplu warfarina sau alte anticoagulante cumarinice) poate determina creșterea Raportului Internațional Normalizat (International Normalised Ratio - INR). Întreruperea sau reducerea gradată a

dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În aceste situații este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

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 experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă Lipocomb este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației plasmatice a etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv cu 34%. Această creștere a nivelurilor plasmatice trebuie avută în vedere atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții tratați cu rosuvastatină concomitent cu TSH și, din acest motiv, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, asocierea a fost evaluată extensiv în studii clinice și a fost bine tolerată. În studiile de interacțiuni clinice, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel).

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

Statine: nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Alte medicamente: Pe baza datelor din studii de interacțiune specifice, nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxina.

În studiile de interacțiuni clinice, 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 de mai jos):** 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. Se începe cu o doză de 5 mg de rosuvastatină o dată pe zi, în cazul în care creșterea așteptată a expunerii (ASC) este aproximativ dublă sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie să fie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească 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).

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

Doza medicamentului cu care interacționează	Doza de rosuvastatină	Modificare a ASC-ului 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 ↑
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	de 2,8 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 ↑
Clopidogrel 300 mg doza de încărcare, apoi 75 mg pe zi	20 mg, doză unică	↑ de 2 ori
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibil	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg de două ori, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔
Silimarină 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	↔
Rifampina 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	20% ↓
Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓

\*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. Creșterea este indicată prin "↑", nicio schimbare este indicată prin "↔", descreșterea este indicată prin "↓".

\*\*Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ

OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Combinăția în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului.

Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Lipocomb este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

### Sarcina

#### *Rosuvastatină*

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 punctul 5.3). În cazul în care o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării Lipocomb, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

#### *Ezetimib*

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea ezetimib în perioada de sarcină. Studiile la animale referitoare la utilizarea ezetimib ca 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).

### Alăptarea

#### *Rosuvastatină*

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

#### *Ezetimib*

Studiile la șobolani au arătat că ezetimibul este excretat în laptele matern. Nu este cunoscut dacă ezetimibul este excretat în laptele matern la om.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele ezetimibului asupra fertilității umane. Ezetimibul nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

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

Lipocomb nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele rosuvastatinei și/sau ezetimibului 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 luată în considerare posibilitatea apariției amețelilor în timpul tratamentului.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

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

În studii clinice cu durata de 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.

Conform datelor disponibile din studii clinice, 1200 pacienți au utilizat rosuvastatină și ezetimib sub formă de combinație. Conform rapoartelor publicate în literatura de specialitate, cele mai frecvente evenimente adverse comune legate de tratamentul cu rosuvastatină-ezetimib în asociere, la pacienții cu hipercolesterolemie sunt valorile crescute ale transaminazelor, problemele gastro-intestinale și durerile musculare. Acestea sunt reacții adverse cunoscute ale substanțelor active. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib exprimată sub formă de reacții adverse (vezi pct. 5.2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), Foarte rare ( $< 1/10000$ ), Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologi ce și limfatice			trombocitopenie <sup>2</sup>		trombocitopenie <sup>5</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar			reații de hipersensibilitate incluzând angioedem <sup>2</sup>		reații de hipersensibilitate (incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și angioedem) <sup>5</sup>
Tulburări endocrine	diabet zaharat <sup>1,2</sup>				
Tulburări metabolice și de nutriție		apetit scăzut <sup>3</sup>			
Tulburări psihice					depresie <sup>2,5</sup>
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee <sup>2,4</sup> , amețeli <sup>2</sup>	parestezie <sup>4</sup>		polineuropati e <sup>2</sup> , pierderea memoriei <sup>2</sup>	neuropatie periferică <sup>2</sup> , tulburări ale somnului (incluzând insomnie și coșmaruri) <sup>2</sup> , amețeli <sup>5</sup> , parestezie <sup>5</sup>
Tulburări vasculare		bufeuri <sup>3</sup> , hipertensiune arterială <sup>3</sup>			
Tulburări respiratorii , toracice și mediastinal e		tuse <sup>3</sup>			tuse <sup>2</sup> , dispnee <sup>2,5</sup>
Tulburări gastro- intestinale	constipație <sup>2</sup> , greață <sup>2</sup> , dureri abdominale <sup>2</sup> <sup>3</sup> , diaree <sup>3</sup> , flatulență <sup>3</sup>	dispepsie <sup>3</sup> , boală de reflux gastroesofagian <sup>3</sup> , greață <sup>3</sup> , xerostomie <sup>4</sup> , gastrită <sup>4</sup>	pancreatită <sup>2</sup>		diaree <sup>2</sup> , pancreatită <sup>5</sup> , constipație <sup>5</sup>
Tulburări hepatobilia re			creșterea transaminazelor hepatice <sup>2</sup>	icter <sup>2</sup> , hepatită <sup>2</sup>	hepatită <sup>5</sup> , colecistită <sup>5</sup> , colelitiază <sup>5</sup> , colecistită <sup>5</sup>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit <sup>2,4</sup> , erupție cutanată tranzitorie <sup>2,4</sup> , urticarie <sup>2,4</sup>			sindrom Stevens- Johnson <sup>2</sup> , eritem polimorf <sup>5</sup>
Tulburări	mialgie <sup>2,4</sup>	artralgie <sup>3</sup> ,	miopatie	artralgie <sup>2</sup>	miopatie

<b>musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		spasme musculare <sup>3</sup> , dureri la nivelul gâtului <sup>3</sup> , dorsalgie <sup>4</sup> , slăbiciune musculară <sup>4</sup> , dureri la nivelul extremităților <sup>4</sup>	(incluzând miozită) <sup>2</sup> , rabdomioliză <sup>2</sup>		necrozată mediată imun <sup>2</sup> , afecțiuni ale tendoanelor uneori complicate prin rupturi <sup>2</sup> , artralgie <sup>5</sup> , mialgie <sup>5</sup> , miopatie/rabdomioliză <sup>5</sup> (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>				hematurie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>				ginecomastie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	astenie <sup>2</sup> , oboseală <sup>3</sup>	durere toracică <sup>3</sup> , durere nelocalizată <sup>3</sup> , astenie <sup>4</sup> , edem perifeic <sup>4</sup>			edem <sup>2</sup> , astenie <sup>5</sup>
<b>Investigații diagnostice</b>	valori crescute ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST <sup>4</sup>	valori crescute ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST <sup>3</sup> ; valori crescute ale concentrației plasmatice a CPK <sup>3</sup> ; valori crescute ale concentrației plasmatice a gamma-glutamilttransferazei <sup>3</sup> ; valori anormale ale testelor ce investighează funcția hepatică <sup>3</sup>			

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

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

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

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

<sup>5</sup> Reacții adverse suplimentare ale ezetimibului au fost raportate după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții adverse au fost identificate din raportări spontane, frecvențele lor reale nu sunt cunoscute și nu pot fi estimate.

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 stick-uri, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La < 1% dintre pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% dintre 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 ++ sau mai mult. O creștere mică, de la absența acestora sau urme până la + 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 musculaturii striate

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

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată o creștere legată de doză a concentrațiilor plasmatică ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatică ale CK sunt mari (> 5 x LSN) (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 legată de doză a valorilor serice ale transaminazelor; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

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

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

Ratele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând, în principal, în valori serice crescute ale transaminazelor hepatice), sunt mai mari la o doză de 40 mg.

#### Valori ale testelor de laborator

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

În studii clinice, creșteri ale concentrațiilor plasmatică de CPK > 10 X LSN 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 Lipocomb la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

*Rosuvastatină:* Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți, timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CK >10 x LSN 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 în comparație cu cel al adulților.

*Ezetimib:*

*Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)*

În cadrul unui studiu la care au participat pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 6 - 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială (n=138), au fost observate creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutiv) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții tratați cu ezetimib în comparație cu 0% la grupul care a primit placebo. Nu au fost semnalate creșteri ale valorilor de CPK ( $\geq 10X$  LSN). 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 heterozigotă familială (n=248), au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutiv) la 3% (4 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/ simvastatină în comparație cu 2% (2 pacienți) aflați în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie; în ceea ce privește creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de CPK, procentele au fost de 2% (2 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 0% în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie ( $\geq 10X$  LSN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există date în literatura de specialitate publicată cu privire la supradozajul rosuvastatinei.

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu rosuvastatină.

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 șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; majoritatea nu au fost asociate, însă, cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe.

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, inhibitori ai HMG-CoA reductazei în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei  
Codul ATC: C10BA06

### *Rosuvastatină*

#### Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care convertește 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului.

Principala 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, reduce ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 1). Rosuvastatina reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

*Răspunsul în funcție de doza administrată, la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIA și IIB) (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)*

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

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

### *Ezetimib*

Ezetimibul este reprezentant al unei clase noi de substanțe hipolipemiante care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemizante (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol 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 desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

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

Studiile epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică a colesterolului total și a LDL-colesterolului și invers proporțional cu concentrația plasmatică a HDL-colesterolului. Până în prezent nu a fost demonstrat un efect benefic al ezetimibului asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

*Rosuvastatină-ezetimib, administrare concomitentă*

#### Eficacitate clinică

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durata de 6 săptămâni, s-a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg), adăugat tratamentului de bază cu rosuvastatină, în comparație cu creșterea dozei de rosuvastatină de la 5 mg la 10 mg sau de la 10 mg la 20 mg (n=440). Datele cumulate au demonstrat ca ezetimibul adăugat tratamentului stabil cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg, a redus LDL colesterolul cu 21%. În contrast, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a redus LDL colesterolul cu 5,7% (diferență între grupuri de 15,2%, p <0,001). Separat, ezetimib asociat cu rosuvastatină 5 mg, a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 10 mg (diferență 12,3%, p <0,001) și ezetimib asociat cu rosuvastatină 10 mg a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 20 mg (diferență 17,5%, p <0,001).

Un studiu clinic randomizat, cu durata de 6 săptămâni, a fost conceput pentru a investiga eficacitatea și siguranța rosuvastatinei 40 mg în monoterapie sau în asociere cu ezetimib 10 mg la pacienții cu risc crescut de boală coronariană (n=469). Criteriul de evaluare principal final ATP III LDL colesterol a fost atins în mod semnificativ de mai mulți pacienți care au primit rosuvastatină/ezetimib decât rosuvastatină în monoterapie (<100 mg/dl, 94,0% față de 79,1%, p <0,001). Rosuvastatina 40 mg a fost eficace în ameliorarea profilului lipidic aterogen la această populație cu risc ridicat.

Un studiu clinic randomizat, deschis, cu durata de 12 săptămâni, a investigat nivelul de reducere a LDL colesterolului în fiecare braț de tratament (rosuvastatină 10 mg/ ezetimib 10 mg, rosuvastatină 20 mg/ezetimib 20 mg, simvastatină 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatină 80 mg/ezetimib 10 mg). Reducerea LDL colesterolului față de momentul inițial la administrarea asocierilor rosuvastatinei la doze mici a fost de 59,7%, semnificativ superioară față de asocierile simvastatinei la doze mici 55,2% (p<0,05). Tratamentul cu asocieri ale rosuvastatinei la doze mari a redus LDL colesterolul cu 63,5% în comparație 57,4% cu asocieri ale simvastatinei la doze mari (p<0,001).

#### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Tratamentul cu rosuvastatină și ezetimib în asociere*

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

#### *Rosuvastatină*

##### Absorbție

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

##### Distribuție

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

##### Metabolizare



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

#### Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este eliminată nemodificată prin materiile fecale (incluzând substanța activă absorbită și neabsorbită), restul fiind excretat prin urină. Aproximativ 5% este excretată urinar, sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea de doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 l/oră (coeficient de variație 21,7%).

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvastatinei implică transportorul membranar 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.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### Vârstă și sex

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei. Profilul farmacocinetic al rosuvastatinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similar cu cel de la voluntarii adulți (vezi mai jos Copii și adolescenți)

##### Rasă

Studiile de farmacocinetică au indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și  $C_{max}$  medii 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 ASC și  $C_{max}$  mediane. O analiză populațională de farmacocinetică nu a relevat diferențe farmacocinetice clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

##### Insuficiență renală

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

##### Insuficiență hepatică

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

Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh peste 9.

##### Polimorfisme genetice

Disponerea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele

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

#### Copii și adolescenți

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

#### Ezetimib

Absorbție: După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic (ezetimib-glucuronoconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib- glucuronoconjugat 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. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție: La om, ezetimibul și ezetimib- glucuronoconjugat sunt legate în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92% de proteinele plasmatice.

Metabolizare: Ezetimibul este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuronoconjugare (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 ezetimib și ezetimib- glucuronoconjugat, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib- glucuronoconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și ezetimib- glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

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

#### Grupe speciale de pacienți

Vârstă și sex: La vârstnici ( $\geq 65$  ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-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 (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.

Insuficiență renală: După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă ( $n=8$ ; clearance mediu al creatininei  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși ( $n=9$ ). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

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

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

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile în care s-a administrat asocierea de ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative.

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

***Rosuvastatină:*** Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Testele specifice pentru efectele asupra hERG nu au fost evaluate. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care s-au observat la animale, în cazul expunerii la doze similare celor clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate după doze repetate, la șoareci, șobolani s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatului, care par a fi din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei și într-o mai mică măsură efecte la nivelul vezicii biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuțe și la câini.

La șobolani, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, manifestându-se prin reducerea taliei, greutateii și supraviețuirii progeniturilor, efectele au fost observate la doze maternale toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

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

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 șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au

administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi. Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioletale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

Celuloză microcristalină silicifiată (Celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Manitol (E421)

Laurilsulfat de sodiu

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Capsula

Lipocomb 10 mg/10 mg capsule:

Cap și corp: Oxid galben de fer (E172), Dioxid de titan (E171), Gelatină

Lipocomb 20 mg/10 mg capsule:

Cap: Oxid roșu de fer (E172), Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Gelatină

Corp: Oxid galben de fer (E172), Dioxid de titan (E171), Gelatină

### **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.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere (OPA-AL-PVC/Al) conținând 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule.

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**

EGIS Pharmaceuticals PLC.  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

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

11753/2019/01-02-03-04-05-06-07  
11754/2019/01-02-03-04-05-06-07

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

Data primei autorizări: Octombrie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2019

**Rezumatul caracteristicilor produsului****REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lipocomb 40 mg/10 mg capsule

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține rosuvastatină 40 mg (sub formă de rosuvastatină sare de zinc) și ezetimib 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsule

Capsule gelatinoase tari, mărimea 0, cu sistem de auto-închidere de tip Coni Snap, nemarcate, cu cap de culoare roșie și corp de culoare galbenă, care conține două comprimate. Lungimea capsulei este de aproximativ 21,7 mm ( $\pm 0,5$  mm).

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Lipocomb este indicat ca adjuvant al regimului alimentar în tratamentul hipercolesterolemiei ca terapie de substituție la pacienții adulți controlați în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

**4.2 Doze și mod de administrare**Doze

Lipocomb este indicat la pacienții adulți a căror hipercolesterolemie este controlată în mod adecvat cu monocomponentele medicamentului administrate separat, la aceleași concentrații ca în combinația recomandată.

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului cu Lipocomb.

Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, din concentrația recomandată, cu sau fără alimente. Lipocomb nu este indicat pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Lipocomb trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Lipocomb 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.

#### *Utilizarea la pacienții vârstnici*

La pacienții cu vârsta peste 70 ani, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

#### *Administrarea la pacienții cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance creatinină < 60 ml/min), doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg.

Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor. Lipocomb 40 mg/10 mg capsule este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă este contraindicată administrarea rosuvastatinei, în orice doză. (vezi pct. 4.3 și pct.5.2).

#### *Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică*

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

#### *Rasă*

La subiecții asiatici, au fost observate expuneri sistemice crescute (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). La pacienții de origine asiatică, este recomandată administrarea unei doze inițiale de rosuvastatină 5 mg. Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor.

Lipocomb 40 mg/10 mg capsule este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3 și 5.2).

#### *Polimorfisme genetice*

Este cunoscut faptul că polimorfismele genetice specifice pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză minimă zilnică de Lipocomb.

#### *Administrarea la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie*

La pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie, doza inițială recomandată este de rosuvastatină 5 mg (vezi pct. 4.4). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor trebuie să se facă numai prin administrarea separată a monocomponentelor.

Lipocomb 40 mg/10 mg capsule este contraindicat la unii dintre acești pacienți (vezi pct. 4.3).

#### *Tratament concomitent*

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul în care Lipocomb este administrat

concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir; vezi punctele 4.4 și 4.5). Ori de câte ori este posibil, trebuie să fie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu Lipocomb. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Lipocomb este inevitabilă, trebuie să se evalueze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Lipocomb trebuie administrat o dată pe zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente. Capsula trebuie înghițită întreagă, cu o cantitate suficientă de apă.

### **4.3 Contraindicații**

Lipocomb este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active (rosuvastatină, ezetimib) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmaticice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmaticice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.
- la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance creatinină < 60 ml/min).
- la pacienții cu miopatie.
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină.
- la pacienții care prezintă factori pre-dispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Acești factori includ :
  - hipotiroidism
  - antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
  - antecedente de toxicitate musculară după administrarea unui alt inhibitor de HMG-CoA reductază sau fibrat
- consum de alcool etilic în exces
- situații care pot determina creșterea concentrației plasmaticice de rosuvastatină
- pacienți asiatici
- administrare 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. 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 sau atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză. Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatie sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei, tratamentul cu ezetimib, orice statină sau oricare dintre alte substanțe pe care pacientul le utilizează în asociere cu ezetimib trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

#### Efecte hepatice



În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor ( $\geq 3X$  limita superioară a normalului [LSN]).

Se recomandă ca testele funcțiilor hepatice să fie efectuate la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rosuvastatină. Tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt sau doza trebuie redusă în cazul în care nivelul transaminazelor serice depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale. Proporția raportărilor evenimentelor hepatice grave după punerea pe piață (constând în principal din creșterea valorilor transaminazelor hepatice) este mai mare la doze de 40 mg rosuvastatină.

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

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

#### 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). După punerea pe piață rata de raportare a eventualelor evenimente renale grave a fost mai mare la doze de 40 mg. În cadrul monitorizării de rutină trebuie luată în considerare o evaluare a funcției renale (cel puțin la fiecare 3 luni) la pacienții tratați cu doze de 40 mg.

#### 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 ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă concentrația plasmatică a CK este semnificativ crescută, comparativ cu valoarea normală ( $> 5 \times$  LSN), trebuie efectuat un test de confirmare după 5-7 zile. Tratamentul nu trebuie început dacă testul repetat confirmă o valoare inițială a CK  $> 5 \times$  LSN.

#### Acid fusidic

Lipocomb nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice cu administrare sistemică de acid fusidic sau în termen de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată perioada tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții aflați în tratament asociat cu acid fusidic și statine (vezi secțiunea 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În cazuri excepționale, în care tratamentul sistemic cu acid fusidic este necesar pe o perioadă extinsă, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, administrarea concomitentă de Lipocomb și acid fusidic trebuie luată în considerare de la caz la caz și numai sub monitorizare medicală strictă.

#### Înainte de începerea tratamentului

Lipocomb, similar altor inhibitori ai HMG-Co reductazei, trebuie recomandat cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză. Astfel de 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 fibrat
- consum de alcool etilic în exces
- vârsta  $> 70$  ani
- situații în care poate surveni creșterea volemiei (vezi pct. 5.2)

- administrarea concomitentă de fibrați.

La astfel de pacienți, riscul tratamentului trebuie evaluat în contextul beneficiului clinic posibil și se recomandă monitorizare clinică.

Tratamentul nu trebuie inițiat dacă concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt semnificativ crescute ( $> 5 \times \text{LSN}$ ).

#### 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 ( $> 5 \times \text{LSN}$ ) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar dacă concentrațiile plasmatice ale CK sunt  $\leq 5 \times \text{LSN}$ ) tratamentul trebuie întrerupt. Nu este necesară 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 și după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune musculară proximală și concentrații 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, incluzând gemfibrozil, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolide, 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 Lipocomb cu gemfibrozil. Beneficiul obținut prin modificările suplimentare ale lipidemiei prin asocierea Lipocomb cu fibrați sau niacina trebuie evaluat cu atenție, având în vedere potențialele riscuri ale unor astfel de asocieri. Este contraindicată administrarea concomitentă a rosuvastatinei în doză de 40 mg cu fibrați vezi pct. 4.5 și 4.8).

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

#### Rasă

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

#### Inhibitori de protează

La subiecții care au primit rosuvastatină concomitent cu diverși inhibitori de protează în asociere cu ritonavir s-a observat o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea Lipocomb la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatice de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la acești pacienți. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de Lipocomb este ajustată. (Vezi pct. 4.2 și 4.5).

#### Boală pulmonară interstițială

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

### Diabetul zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii 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 cu statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 – 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în acord cu ghidurile naționale. În studiul clinic JUPITER, frecvența globală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% la rosuvastatină și de 2,3% la placebo, mai ales la pacienții cu valori ale glicemiei à jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l.

### Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați. Dacă la un pacient căruia i se administrează Lipocomb 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 Lipocomb este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

### Ciclosporină

Vezi pct. 4.3 și 4.5.

### Copii și adolescenți

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

### Afectiune hepatică și consumul de alcool etilic

Lipocomb trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic și/sau au un istoric de afecțiuni hepatice.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Contraindicații

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost, în medie, de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntarii sănătoși (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă nu afectează concentrațiile plasmatice de ciclosporină. Lipocomb este contraindicat la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min, tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea concomitentă a unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 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, în comparație 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 (valori care au prezentat scăderi de 10% și creșteri de 51%), față de 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.

Gemfibrozilul și alte medicamente hipolipemiante: rosuvastatina în doză de 40 mg este contraindicată pentru utilizarea în asociere cu fibrații (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Asocieri nerecomandate

Inhibitori de protează: Cu toate că nu se cunoaște mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează determină o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul de la pct. 4.5). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg de rosuvastatină și un medicament combinat cu doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir / ritonavir 100 mg) 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<sub>max</sub>. 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 Tabel). Combinația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

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

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o dublare a C<sub>max</sub> 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.

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiază, sunt indicate investigații la nivelul vezicii 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 plasmatică 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, putând duce la apariția colelitiazei. În studiile la animale, ezetimib a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în lichidul biliar din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

Acid fusidic: Riscul de miopatie inclusiv rbdomioliză poate fi crescut de utilizarea concomitentă de acid fusidic administrat sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamică sau farmacocinetică sau ambele) nu este încă cunoscut. Au fost raportate cazuri de rbdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții aflați în tratament cu această asociere.

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

#### Alte interacțiuni

Antiacide: Administrarea rosuvastatinei concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere de aproximativ 50% a concentrației plasmatică 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.

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

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

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 CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib 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.

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

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 experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă Lipocomb este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației plasmatice a etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv cu 34%. Această creștere a nivelelor plasmatice trebuie avută în vedere atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții tratați cu rosuvastatină concomitent cu TSH și, din acest motiv, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, asocierea a fost evaluată extensiv în studii clinice și a fost bine tolerată.

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

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

Statine: nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Alte medicamente: Pe baza datelor din studii de interacțiune specifice, nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxina.

În studiile de interacțiuni clinice, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, 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 de mai jos):** 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. Se începe cu o doză de 5 mg de rosuvastatină o dată pe zi, în cazul în care creșterea așteptată a expunerii (ASC) este aproximativ dublă sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie să fie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească 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).

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

Doza medicamentului cu care interacționează	Doza de rosuvastatină	Modificare a ASC-ului 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 ↑
Simeprevir 150 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	de 2,8 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 ↑
Clopidogrel 300 mg doza de încărcare, apoi 75 mg pe zi	20 mg, doză unică	↑ de 2 ori
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	de 1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	de 1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg / ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	Nu este disponibil	de 1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	de 1,4 ori ↑**
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg de două ori, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔
Silimarină 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	↔
Rifampina 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	20% ↓
Baicalin 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓

\*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. Creșterea este indicată prin "↑", nicio schimbare este indicată prin "↔", descreșterea este indicată prin "↓".

\*\*Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ

OD = o dată pe zi; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Combi-nația în doză fixă nu este indicată pentru inițierea tratamentului.

Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Lipocomb este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

##### Sarcina

###### *Rosuvastatină*

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 punctul 5.3). În cazul în care o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării Lipocomb, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

###### *Ezetimib*

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

##### Alăptarea

###### *Rosuvastatină*

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

###### *Ezetimib*

Studiile la șobolani au arătat că ezetimibul este excretat în laptele matern. Nu este cunoscut dacă ezetimibul este excretat în laptele matern la om.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectele ezetimibului asupra fertilității umane.

Ezetimibul nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

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

Lipocomb nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii privind efectele rosuvastatinei și/sau ezetimibului 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 luată în considerare posibilitatea apariției amețelilor în timpul tratamentului.

### **4.8 Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

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

În studii clinice cu durata de 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.

Conform datelor disponibile din studii clinice, 1200 pacienți au utilizat rosuvastatină și ezetimib sub formă de combinație. Conform rapoartelor publicate în literatura de specialitate, cele mai frecvente evenimente adverse comune legate de tratamentul cu rosuvastatină-ezetimib în asociere, la pacienții cu hipercolesterolemie sunt valorile crescute ale transaminazelor, problemele gastro-intestinale și durerile musculare. Acestea sunt reacții adverse cunoscute ale substanțelor active. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib exprimată sub formă de reacții adverse (vezi pct. 5.2).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), Foarte rare ( $< 1/10000$ ), Cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimată din datele disponibile).

<b>MedDRA Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			trombocitopenie <sup>2</sup>		trombocitopenie <sup>5</sup>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			reacții de hipersensibilitate incluzând angioedem <sup>2</sup>		reacții de hipersensibilitate (incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și angioedem) <sup>5</sup>



<b>Tulburări endocrine</b>	diabet zaharat <sup>1,2</sup>				
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		apetit scăzut <sup>3</sup>			
<b>Tulburări psihice</b>					depresie <sup>2,5</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	cefalee <sup>2,4</sup> , amețeli <sup>2</sup>	parestezie <sup>4</sup>		polineuropatie <sup>2</sup> , pierderea memoriei <sup>2</sup>	neuropatie periferică <sup>2</sup> , tulburări ale somnului (incluzând insomnie și coșmaruri) <sup>2</sup> , amețeli <sup>5</sup> , parestezie <sup>5</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>		bufeuri <sup>3</sup> , hipertensiune arterială <sup>3</sup>			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		tuse <sup>3</sup>			tuse <sup>2</sup> , dispnee <sup>2,5</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	constipație <sup>2</sup> , greață <sup>2</sup> , dureri abdominale <sup>2,3</sup> , diaree <sup>3</sup> , flatulență <sup>3</sup>	dispepsie <sup>3</sup> , boală de reflux gastroesofagian <sup>3</sup> , greață <sup>3</sup> , xerostomie <sup>4</sup> , gastrită <sup>4</sup>	pancreatită <sup>2</sup>		diaree <sup>2</sup> , pancreatită <sup>5</sup> , constipație <sup>5</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			creșterea transaminazelor hepatice <sup>2</sup>	icter <sup>2</sup> , hepatită <sup>2</sup>	hepatită <sup>5</sup> , colelitiază <sup>5</sup> , colecistită <sup>5</sup>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		prurit <sup>2,4</sup> , erupție cutanată tranzitorie <sup>2,4</sup> , urticarie <sup>2,4</sup>			sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , eritem polimorf <sup>5</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	mialgie <sup>2,4</sup>	artralgie <sup>3</sup> , spasme musculare <sup>3</sup> , dureri la nivelul gâtului <sup>3</sup> , dorsalgie <sup>4</sup> , slăbiciune musculară <sup>4</sup> , dureri la nivelul extremităților <sup>4</sup>	miopatie (incluzând miozită) <sup>2</sup> , rabdomioliză <sup>2</sup>	artralgie <sup>2</sup>	miopatie necrozată mediată imun <sup>2</sup> , afecțiuni ale tendoanelor uneori complicate prin rupturi <sup>2</sup> , artralgie <sup>5</sup> , mialgie <sup>5</sup> , miopatie/rabdomioliză <sup>5</sup> (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări renale și</b>				hematurie <sup>2</sup>	

<b>ale căilor urinare</b>					
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>				ginecomastie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	astenie <sup>2</sup> , oboseală <sup>3</sup>	durere toracică <sup>3</sup> , durere nelocalizată <sup>3</sup> , astenie <sup>4</sup> , edem perifeic <sup>4</sup>			edem <sup>2</sup> , astenie <sup>5</sup>
<b>Investigații diagnostice</b>	valori crescute ale concentrației plasmaticice a ALT și/sau AST <sup>4</sup>	valori crescute ale concentrației plasmaticice a ALT și/sau AST <sup>3</sup> ; valori crescute ale concentrației plasmaticice a CPK <sup>3</sup> ; valori crescute ale concentrației plasmaticice a gamma-glutamilttransferazei <sup>3</sup> ; valori anormale ale testelor ce investighează funcția hepatică <sup>3</sup>			

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

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

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

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

<sup>5</sup> Reacții adverse suplimentare ale ezetimibului au fost raportate după punerea pe piață. Deoarece aceste reacții adverse au fost identificate din raportări spontane, frecvențele lor reale nu sunt cunoscute și nu pot fi estimate.

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 stick-uri, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La  $< 1\%$  dintre pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% dintre 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 ++ sau mai mult.

O creștere mică, de la absența acestora sau urme până la + 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 musculaturii striate

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

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată o creștere legată de doză a concentrațiilor plasmatică ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatică ale CK sunt mari (> 5 x LSN) (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 legată de doză a valorilor serice ale transaminazelor; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

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

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

Ratele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând, în principal, în valori serice crescute ale transaminazelor hepatice), sunt mai mari la o doză de 40 mg.

#### Valori ale testelor de laborator

În studiile clinice controlate, în cadrul cărora s-a utilizat administrarea în monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT și/sau AST  $\geq$  3 X LSN, consecutiv) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studiile în cadrul cărora s-a utilizat administrarea asociată, incidența a fost de 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib administrat în asociere cu o statină și de 0,4% la pacienții tratați doar cu o statină. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază iar valorile au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4). În studii clinice, creșteri ale concentrațiilor plasmatică de CPK > 10 X LSN 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 Lipocomb la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.1).

*Rosuvastatină:* Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți, timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale CK >10 x LSN 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 în comparație cu cel al adulților.

*Ezetimib:*

*Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)*

În cadrul unui studiu la care au participat pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 6 - 10 ani) cu hipercolesterolemie heterozigotă familială sau non-familială (n=138), au fost observate creșteri ale valorilor ALT și/sau AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutiv) la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții tratați cu ezetimib în comparație cu 0% la grupul care a primit placebo. Nu au fost semnalate creșteri ale valorilor de CPK ( $\geq 10X$  LSN). 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 heterozigotă familială (n=248), au fost observate creșteri ale concentrației plasmatice a ALT și/sau AST ( $\geq 3X$  LSN, consecutiv) la 3% (4 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/ simvastatină în comparație cu 2% (2 pacienți) aflați în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie; în ceea ce privește creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice de CPK, procentele au fost de 2% (2 pacienți) dintre pacienții tratați cu ezetimib/simvastatină și de 0% în grupul pacienților tratați cu simvastatină în monoterapie ( $\geq 10X$  LSN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie.

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a

Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există date în literatura de specialitate publicată cu privire la supradozajul rosuvastatinei.

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu rosuvastatină.

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 șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; majoritatea nu au fost asociate, însă, cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe.

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, inhibitori ai HMG-CoA reductazei în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Codul ATC: C10BA06

## Rosuvastatină

### Mecanism de acțiune

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care convertește 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului.

Principala 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, reduce ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 1). Rosuvastatina reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

### Răspunsul în funcție de doza administrată, la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIA și IIB) (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)

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

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

### *Ezetimib*

Ezetimibul este reprezentant al unei clase noi de substanțe hipolipemiante care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemizante (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol 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 desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

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

Studiile epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică a colesterolului total și a LDL-colesterolului și invers proporțional cu concentrația plasmatică a HDL-colesterolului. Până în prezent nu a fost demonstrat un efect benefic al ezetimibului asupra morbidității și mortalității cardiovasculare.

*Rosuvastatină-ezetimib, administrare concomitentă*

#### Eficacitate clinică

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu durata de 6 săptămâni, s-a evaluat siguranța și eficacitatea ezetimibului (10 mg), adăugat tratamentului de bază cu rosuvastatină, în comparație cu creșterea dozei de rosuvastatină de la 5 mg la 10 mg sau de la 10 mg la 20 mg (n=440). Datele cumulate au demonstrat ca ezetimibul adăugat tratamentului stabil cu rosuvastatină 5 mg sau 10 mg, a redus LDL colesterolul cu 21%. În contrast, dublarea dozei de rosuvastatină la 10 mg sau 20 mg a redus LDL colesterolul cu 5,7% (diferență între grupuri de 15,2%, p <0,001). Separat, ezetimib asociat cu rosuvastatină 5 mg, a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 10 mg (diferență 12,3%, p <0,001) și ezetimib asociat cu rosuvastatină 10 mg a redus LDL colesterolul mai mult decât l-a redus rosuvastatina 20 mg (diferență 17,5%, p <0,001).

Un studiu clinic randomizat, cu durata de 6 săptămâni, a fost conceput pentru a investiga eficacitatea și siguranța rosuvastatinei 40 mg în monoterapie sau în asociere cu ezetimib 10 mg la pacienții cu risc crescut de boală coronariană (n=469). Criteriul de evaluare principal final ATP III LDL colesterol a fost atins în mod semnificativ de mai mulți pacienți care au primit rosuvastatină/ezetimib decât rosuvastatină în monoterapie (<100 mg/dl, 94,0% față de 79,1%, p <0,001). Rosuvastatina 40 mg a fost eficace în ameliorarea profilului lipidic aterogen la această populație cu risc ridicat.

Un studiu clinic randomizat, deschis, cu durata de 12 săptămâni, a investigat nivelul de reducere a LDL colesterolului în fiecare braț de tratament (rosuvastatină 10 mg/ ezetimib 10 mg, rosuvastatină 20 mg/ezetimib 20 mg, simvastatină 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatină 80 mg/ezetimib 10 mg). Reducerea LDL colesterolului față de momentul inițial la administrarea asocierilor rosuvastatinei la doze mici a fost de 59,7%, semnificativ superioară față de asocierile simvastatinei la doze mici 55,2% (p<0,05). Tratamentul cu asocieri ale rosuvastatinei la doze mari a redus LDL colesterolul cu 63,5% în comparație 57,4% cu asocieri ale simvastatinei la doze mari (p<0,001).

#### Copii și adolescenți

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Tratamentul cu rosuvastatină și ezetimib în asociere*

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

#### *Rosuvastatină*

##### Absorbție

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

##### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvasatrina este eliminată nemodificată prin materiile fecale (incluzând substanța activă absorbită și neabsorbită), restul fiind excretat prin urină. Aproximativ 5% este excretată urinar, sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea de doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 l/oră (coeficient de variație 21,7%).

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvasatrinei implică transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important pentru eliminarea hepatică a rosuvasatrinei.

### Liniaritate

Expunerea sistemică la rosuvasatrina crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici, după administrarea unor doze zilnice repetate.

### Grupuri speciale de pacienți

#### Vârstă și sex

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvasatrinei. Profilul farmacocinetic al rosuvasatrinei la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă a fost similar cu cel de la voluntarii adulți (vezi mai jos Copii și adolescenți)

#### Rasă

Studiile de farmacocinetică au indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și  $C_{max}$  medii 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 ASC și  $C_{max}$  mediane. O analiză populațională de farmacocinetică nu a relevat diferențe farmacocinetice clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

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

Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh peste 9.

### Polimorfisme genetice

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

### Copii și adolescenți

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

### Ezetimib

**Absorbție:** 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 interval 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. Ezetimib poate fi administrat cu sau fără alimente.

**Distribuție:** La om, ezetimibul și ezetimib-glucuroconjugat sunt legate în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92% de proteinele plasmatice.

**Metabolizare:** 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 ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuroconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

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

### Grupe speciale de pacienți

**Vârsta și sex:** La vârstnici ( $\geq 65$  ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-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 (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.



Insuficiență renală: După o singură doză de 10 mg ezetimib administrată la pacienți cu insuficiență renală severă (n=8; clearance mediu al creatininei  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși (n=9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

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

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

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

### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile în care s-a administrat asocierea de ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative.

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

Rosuvastatină: Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Testele specifice pentru efectele asupra hERG nu au fost evaluate. Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care s-au observat la animale, în cazul expunerii la doze similare celor clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate după doze repetate, la șoareci, șobolani s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatului, care par a fi din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei și într-o mai mică măsură efecte la nivelul vezicii biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuțe și la câini.

La șobolani, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, manifestându-se prin reducerea taliei, greutateii și supraviețuirii progeniturilor, efectele au fost observate la doze materne toxice, cu expuneri sistemice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

Ezetimib: Studiile cu privire la toxicitatea cronică a ezetimibului efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ( $\geq 0,03$  mg/kg și

zi) concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

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 șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi. Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioletale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină silicifiată (Celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru )

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Manitol (E421)

Laurilsulfat de sodiu

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

#### *Capsula*

Cap: Oxid roșu de fer (E172), Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Gelatină

Corp: Gelatină, Oxid galben de fer (E172), Dioxid de titan (E171)

### **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.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere (OPA-AL-PVC/Al) conținând 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule.

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**

EGIS Pharmaceuticals PLC.  
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

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

11755/2019/01-02-03-04-05-06-07

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

Data primei autorizări: Octombrie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2019