

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Romazic Plus, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Romazic Plus, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Romazic Plus, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Romazic Plus, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Romazic Plus, 5 mg + 10 mg

Każda tabletka zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

#### Romazic Plus, 10 mg + 10 mg

Każda tabletka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

#### Romazic Plus, 20 mg + 10 mg

Każda tabletka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

#### Romazic Plus, 40 mg + 10 mg

Każda tabletka zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) oraz 10 mg ezetymibu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Romazic Plus, 5 mg + 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 190,47 mg laktozy bezwodnej.  
Romazic Plus, 10 mg + 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 190,47 mg laktozy bezwodnej.  
Romazic Plus, 20 mg + 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 190,47 mg laktozy bezwodnej.  
Romazic Plus, 40 mg + 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 195,26 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

5 mg + 10 mg: Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 5” po jednej stronie.  
10 mg + 10 mg: Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 4” po jednej stronie.  
20 mg + 10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 3” po jednej stronie.  
40 mg + 10 mg: Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10 mm, z wytłoczonym napisem „EL 2” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

### Hipercholesterolemia pierwotna

Produkt leczniczy Romazic Plus, jako uzupełnienie diety, jest wskazany do leczenia substytucyjnego u dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę hipercholesterolemii stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

### Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus jest wskazane w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ang. *coronary heart disease*, CHD) i ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów i kontynuować tę dietę podczas leczenia produktem leczniczym Romazic Plus.

Zalecana dawka to jedna tabletką na dobę.

Produkt leczniczy Romazic Plus nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych samych substancji czynnych w postaci oddzielnych produktów. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy.

Produkty lecznicze Romazic Plus w tabletkach o mocy 5 mg + 10 mg, 10 mg + 10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 40 mg.

### *Jednoczesne stosowanie z produktami wiążącymi kwasy żółciowe*

Produkt leczniczy Romazic Plus należy przyjmować  $\geq 2$  godziny przed podaniem środka wiążącego kwasy żółciowe lub po  $\geq 4$  godzinach od jego zażycia (patrz punkt 4.5).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Romazic Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych samych substancji czynnych w postaci oddzielnych produktów. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min) zalecana dawka początkowa rozuwastatyny wynosi 5 mg.

Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane niezależnie od dawki (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (od 5 do 6 punktów w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Romazic Plus (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Rasa*

U pacjentów pochodzących z Azji stwierdzano zwiększoną ekspozycję ustrojową na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). Zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów pochodzenia azjatyckiego wynosi 5 mg.

Produkt Romazic Plus tabletki powlekane o mocy 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u tych pacjentów (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Polimorfizmy genetyczne*

Znane są konkretne typy polimorfizmu genetycznego, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których występują tego typu polimorfizmy, zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu Romazic Plus.

#### *Dawkowanie u pacjentów predysponowanych do miopatii*

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Produkt Romazic Plus o mocy 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u niektórych pacjentów z tej grupy (patrz punkt 4.3).

#### Terapia współistniejąca

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportujących (np. OATP1B1 oraz BCRP).

Ryzyko wystąpienia miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Romazic Plus jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu ze względu na interakcje z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, a w razie potrzeby czasowe przerwanie leczenia produktem Romazic Plus. W sytuacjach, w których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych i produktu Romazic Plus, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem i dostosowanie dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Romazic Plus należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie produktu Romazic Plus jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozuwastatyna, ezetymib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy (GGN) aktywności jednej z nich;
- w okresie ciąży i karmienia piersią oraz u pacjentek w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6);

- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 5.2);
- u pacjentów z miopatią (patrz punkt 4.4);
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów otrzymujących jednocześnie skojarzenie sofosbuvir/welpataswir/woksylaprewir (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu o mocy 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rabdomiolizy. Należą do nich:

- umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);
- niedoczynność tarczycy;
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny;
- wcześniejsze wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów;
- nadużywanie alkoholu;
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia rozuwastatyny we krwi;
- pochodzenie azjatyckie;
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ciężkie skórne działania niepożądane

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

##### Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a w szczególności dawkami >20 mg, zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość zgłaszania rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny, po wprowadzeniu jej do obrotu, jest większa po podaniu dawki 40 mg.

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Jednak rabdomiolizę zgłaszano bardzo rzadko podczas monoterapii ezetymibem i bardzo rzadko po dodaniu ezetymibu do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy.

W przypadku podejrzenia miopatii na podstawie objawów mięśniowych lub jej potwierdzenia badaniem aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Romazic Plus, statyny i każdego z tych leków, o których wiadomo, że są związane ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy, które pacjent przyjmuje jednocześnie. Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie produktem Romazic Plus należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii i poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich niewyjaśnionych bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgłaszana częstość rabdomiolizy związanej ze stosowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa w przypadku dawki 40 mg.

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

### Wpływ na wątrobę

W badaniach z grupą kontrolną, w których pacjentom podawano jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz ( $\geq 3$  x górna granica normy [GGN]).

Zgłoszone wskaźniki ciężkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych po wprowadzeniu do obrotu są wyższe w przypadku dawki 40 mg.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia rozuwastatyną.

Jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi jest większa niż 3-krotność górnej granicy normy, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią wywołaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Romazic Plus należy wdrożyć leczenie choroby podstawowej.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Romazic Plus u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w związku z nieznanym wpływem zwiększonej ekspozycji na ezetymib (patrz punkt 5.2).

### Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano białkomocz wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Nie wykazano, aby występowanie białkomoczu poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Częstość zgłaszania ciężkich działań niepożądanych związanych z nerkami po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa w przypadku dawki 40 mg. Należy rozważyć ocenę czynności nerek (co najmniej co 3 miesiące) podczas rutynowej kontroli pacjentów leczonych dawką 40 mg.

### Oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku istnienia jakiegokolwiek innej prawdopodobnej przyczyny zwiększonej aktywności CK, gdyż może to utrudniać interpretację wyników.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona przed rozpoczęciem leczenia ( $>5$  x GGN), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że początkowa aktywność CK ponad 5-krotnie przekracza GGN, leczenia nie należy rozpoczynać.

### Przed rozpoczęciem leczenia

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, podczas przepisywania produktu leczniczego Romazic Plus należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia miopatii/rabdomiolizy. Czynniki te to:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym;
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem;
- nadużywanie alkoholu;
- wiek  $>70$  lat;
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększone stężenie w osoczu (patrz punkt 5.2);
- jednoczesne stosowanie fibratów.

W powyższych przypadkach należy rozważyć ryzyko leczenia w zestawieniu z możliwymi korzyściami wynikającymi z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia jest znacznie podwyższona ( $>5$  x GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

### Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie niewyjaśnionego bólu mięśni, osłabienia lub skurczy mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ( $>5$  x GGN) lub jeśli objawy mięśniowe mają ciężkie nasilenie i powodują dyskomfort w codziennym

życiu (nawet jeśli aktywność CK jest  $>5 \times \text{GGN}$ ). Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, należy rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najniższej dawce przy ścisłym monitorowaniu pacjenta. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Obserwowano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym rozuwastatyną, lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych nie wykazano zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy i antybiotykami makrolidowymi, obserwowano zwiększoną częstość występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu leczniczego Romazic Plus i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Romazic Plus i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem. Dawka 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazana w przypadku jednoczesnego stosowania fibratów (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8).

Produkt leczniczy Romazic Plus nie powinien być stosowany u jakiegokolwiek pacjenta z ostrym, ciężkim stanem wskazującym na miopatię lub predysponującym do rozwoju niewydolności nerek wtórnej do rhabdmiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe albo niekontrolowane napady padaczkowe).

#### Kwas fusydowy

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

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

#### Rasa

W badaniach farmakokinetycznych wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u osób rasy azjatyckiej w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Inhibitory proteazy

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia lipidów podczas stosowania produktu leczniczego Romazic Plus u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy, o ile nie

zostanie odpowiednio dostosowana dawka produktu leczniczego Romazic Plus (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Śródmiąższowa choroba płuc

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

#### Cukrzyca

Niektóre dowody wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy w przyszłości mogą powodować hiperglikemię wymagającą odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych dzięki stosowaniu statyn, dlatego nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani z wykorzystaniem oceny stanu klinicznego i badań biochemicznych zgodnie z wytycznymi krajowymi.

W badaniu JUPITER zaobserwowana całkowita częstość występowania cukrzycy wyniosła 2,8% w grupie przyjmującej rozuwastatynę i 2,3% w grupie przyjmującej placebo, a u większości pacjentów stężenie glukozy na czczo wynosiło 5,6–6,9 mmol/l.

#### Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami.

Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Romazic Plus i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, wskazane jest przeprowadzenie badania pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### Leki przeciwzakrzepowe

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

Cyklosporyna: patrz punkty 4.3 i 4.5.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Romazic Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat, dlatego takie skojarzenie nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

#### Choroba wątroby i alkohol

Produkt leczniczy Romazic Plus należy stosować ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

#### Laktoza:

Tabletki produktu leczniczego Romazic Plus zawierają laktozę. Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### Sód

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Skojarzenia przeciwwskazane

*Cyklosporyna*: podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Podawanie produktu leczniczego Romazic Plus jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

### Niezalecane połączenia

*Inhibitory proteazy*: chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz tabela w punkcie 4.5). Przykładowo w badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie 10 mg rozuwastatyny oraz połączenia dwóch inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru) zdrowym ochotnikom spowodowało odpowiednio około trzy- i siedmiokrotne zwiększenie wartości AUC i  $C_{max}$  rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważyć po starannie przemyślanym dostosowaniu dawki rozuwastatyny na podstawie spodziewanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2 i 4.4 oraz tabela w punkcie 4.5).

*Inhibitory białek transportujących*: rozuwastatyna jest substratem niektórych białek transportujących, w tym transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 i transportera wypompowującego BCRP. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Romazic Plus z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych białek transportujących, może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4 oraz tabela w punkcie 4.5).

*Gemfibrozyl i inne produkty obniżające stężenia lipidów*: jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało 2-krotne zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Na podstawie danych z badań dotyczących określonych interakcji nie oczekuje się żadnych istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, jednak mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne.

Gemfibrozyl, fenofibrat, inne fibraty i niacyna (kwas nikotynowy) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (przekraczających lub równych 1 g na dobę) zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie ze względu na fakt, że produkty te podawane pojedynczo mogą powodować miopatię.

W przypadku pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib lekarze powinni być świadomi możliwego ryzyka kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli podejrzewa się kamicę żółciową u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat, wskazane jest badanie pęcherzyka żółciowego i przerwanie leczenia (patrz punkt 4.8). Jednoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu nieznacznie zwiększało całkowite stężenie ezetymibu (odpowiednio około 1,5- i 1,7-krotnie). Nie badano jednoczesnego podawania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty

mogą zwiększać wydalanie cholesterolu z żółcią, prowadząc do kamicy żółciowej. W badaniach na zwierzętach ezetymib czasami zwiększał zawartość cholesterolu w żółci, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka działania przyspieszającego tworzenie złogów związanego z leczeniem ezetymibem.

Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana w przypadku jednoczesnego stosowania fibratów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

*Kwas fusydowy:* jednoczesne podawanie kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (czy jest to interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna czy obie) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (w tym przypadków zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Jeśli leczenie kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas podawania kwasu fusydowego. Patrz również punkt 4.4.

#### Inne interakcje

*Leki zobojętniające sok żołądkowy:* jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zmniejszającej kwaśność soku żołądkowego, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane. Jednoczesne stosowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie wpływa na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uznawane za klinicznie istotne.

*Erytromycyna:* jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie wartości  $AUC_{0-t}$  dla rozuwastatyny o 20% i zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 30%. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelit przez erytromycynę.

*Enzymy cytochromu P450:* badania w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazały, że rozuwastatyna nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów układu cytochromu P450, a ponadto jest dla nich słabym substratem. Dlatego nie należy spodziewać się interakcji wynikających z metabolizmu zachodzącego za pośrednictwem układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4) ani z ketokonazolem (inhibitorem CYP2A6 i CYP3A4).

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

*Antagoniści witaminy K:* podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny) może spowodować zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może spowodować obniżenie INR. W takich sytuacjach pożądane jest odpowiednie kontrolowanie wartości INR.

Jednoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednak istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów, którzy otrzymywali ezetymib podczas leczenia warfaryną lub fluindionem. Jeśli produkt leczniczy Romazic Plus jest jednocześnie stosowany z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

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

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

*Kolestyramina:* jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola powierzchni pod krzywą (AUC) całkowitego ezetymibu (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. W wyniku tej interakcji po włączeniu ezetymibu do leczenia kolestyraminą efekt zwiększonej redukcji stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C) może ulec osłabieniu (patrz punkt 4.2).

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

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

*Inne produkty lecznicze:* na podstawie danych pochodzących z badań dotyczących określonych interakcji nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a digoksyną. W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu ani midazolamu podczas jednoczesnego stosowania. Cymetydyna, podawana razem z ezetymibem, nie miała wpływu na biodostępność ezetymibu.

**Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także tabela poniżej):** jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki należy dostosować. Jeśli spodziewane zwiększenie ekspozycji (AUC) jest około 2-krotne lub większe, leczenie rozuwastatyną należy rozpocząć od dawki 5 mg raz na dobę. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg bez wchodzących z nią w interakcję produktów leczniczych. Przykładowo należy podawać 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

**Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych**

| Schemat dawkowania leku                                                                              | Schemat dawkowania rozuwastatyny | Zmiana AUC rozuwastatyny* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Sofosbuvir/welpatasvir/woksylaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + Woksylaprewir (100 mg) OD przez 15 dni | 10 mg pojedyncza dawka           | 7,4-krotnie ↑             |

|                                                                                        |                         |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Cyklosporyna w dawce od 75 mg do 200 mg BID, 6 miesięcy                                | 10 mg OD, 10 dni        | 7,1-krotny ↑    |
| Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg OD, 8 dni                                           | 10 mg, dawka pojedyncza | 3,1-krotny ↑    |
| Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg BID, 17 dni                                          | 20 mg OD, 7 dni         | 2,1-krotny ↑    |
| Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, a następnie 75 mg po 24 godzinach                 | 20 mg, pojedyncza dawka | 2-krotnie ↑     |
| Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni                                             | 80 mg, pojedyncza dawka | 1,9-krotnie ↑   |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni                                                            | 10 mg, pojedyncza dawka | 1,6-krotnie ↑   |
| Ezetymib 10 mg OD, 14 dni                                                              | 10 mg, OD, 14 dni       | **1,2-krotnie ↑ |
| Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni                              | 10 mg OD, 7 dni         | 1,5-krotnie ↑   |
| Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 11 dni                            | 10 mg, pojedyncza dawka | 1,4-krotnie ↑   |
| Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę                                                     | Niedostępne             | 1,4-krotnie ↑   |
| Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni                                                           | 10 mg, pojedyncza dawka | **1,4-krotnie ↑ |
| Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 8 dni                          | 10 mg, pojedyncza dawka | ↔               |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni                                                              | 40 mg, 7 dni            | ↔               |
| Silymaryna 140 ,g TID, 5 dni                                                           | 10 mg, pojedyncza dawka | ↔               |
| Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni                                                            | 10 mg, 7 dni            | ↔               |
| Ryfampicyna 450 mg OD, 7 dni                                                           | 20 mg, pojedyncza dawka | ↔               |
| Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni                                                          | 80 mg, pojedyncza dawka | ↔               |
| Flukonazol 200 mg OD, 11 dni                                                           | 80 mg, pojedyncza dawka | ↔               |
| Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni                                                         | 80 mg, pojedyncza dawka | 20% ↓           |
| Bajkalina 50 mg TID, 14 dni                                                            | 20 mg, pojedyncza dawka | 47% ↓           |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 dni                                                         | 5 mg pojedyncza dawka   | 3,8-krotnie ↑   |
| Symeprewir 150 mg, OD, 7 dni                                                           | 10 mg pojedyncza dawka  | 2,8-krotnie ↑   |
| Welpataswir 100 mg OD                                                                  | 10 mg, pojedyncza dawka | 2,7-krotnie ↑   |
| Ombitaswir 25 mg/paritaprewir 150 mg/ Rytonawir 100 mg OD/dasabuwir 400 mg BID, 14 dni | 5 mg, pojedyncza dawka  | 2,6-krotnie ↑   |

|                                                  |                         |               |
|--------------------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg OD, 11 dni     | 10 mg, pojedyncza dawka | 2,3-krotnie ↑ |
| Glecaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni | 5 mg OD, 7 dni          | 2,2-krotnie ↑ |

Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę względem samej rozuwastatyny. „↑” oznacza zwiększenie, „↓” oznacza zmniejszenie.

\*\* Przeprowadzono szereg badań dotyczących interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny. W tabeli przedstawiono najbardziej istotną proporcję.

OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę.

Połączenie nie nadaje się do początkowej terapii. Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeśli jest to konieczne, należy wykonać wyłącznie przy użyciu pojedynczych składników, a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na stałą kombinację dawek o odpowiedniej mocy.

### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produkt leczniczy Romazic Plus jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne.

### Ciąża

#### *Rozuwastatyna:*

Ponieważ cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z hamowania aktywności reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Romazic Plus, leczenie należy natychmiast przerwać.

#### *Ezetymib:*

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród ani na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

#### *Rozuwastatyna:*

Ograniczone dane z opublikowanych raportów wskazują, że rozuwastatyna jest obecna w mleku ludzkim. Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Ze względu na mechanizm działania rozuwastatyny istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt.

#### *Ezetymib:*

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka karmiących samic szczura. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

### Płodność

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

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Romazic Plus nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu rozuwastatyny i (lub) ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas wykonywania tych czynności należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy w trakcie leczenia.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania rozuwastatyny były na ogół łagodne i przemijające. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych.

W trwających do 112 tygodni badaniach klinicznych ezetymib w dawce dobowej 10 mg stosowano w monoterapii u 2396 pacjentów, w skojarzeniu ze statyną u 11 308 pacjentów lub w skojarzeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość działań niepożądanych ezetymibu i placebo była podobna. Również liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, była porównywalna w grupach otrzymujących ezetymib i placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą konwencją: często ( $\geq 1/100$  do  $\geq 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $\geq 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $\geq 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA | Często                                                | Niezbyt często                    | Rzadko                                                            | Bardzo rzadko                                             | Częstość nieznana                                                                           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego        |                                                       |                                   | małopłytkowość <sup>2</sup>                                       |                                                           | małopłytkowość <sup>5</sup>                                                                 |
| Zaburzenia układu immunologicznego        |                                                       |                                   | reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy <sup>2</sup> |                                                           | nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) <sup>5</sup> |
| Zaburzenia endokrynologiczne              | cukrzyca <sup>1,2</sup>                               |                                   |                                                                   |                                                           |                                                                                             |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania       |                                                       | zmniejszenie apetytu <sup>3</sup> |                                                                   |                                                           |                                                                                             |
| Zaburzenia psychiczne                     |                                                       |                                   |                                                                   |                                                           | depresja <sup>2,5</sup>                                                                     |
| Zaburzenia układu nerwowego               | ból głowy <sup>2,4</sup> , zawroty głowy <sup>2</sup> | parestezja <sup>4</sup>           |                                                                   | polineuropatia <sup>2</sup> , utrata pamięci <sup>2</sup> | neuropatia obwodowa <sup>2</sup> , zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary              |

|                                                                       |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                         |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                         | senne) <sup>2</sup> , zawroty głowy <sup>5</sup> , parestezja <sup>5</sup> , miastenia                                                                                                                           |
| <b>Choroby oka</b>                                                    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                       |                                                         | miastenia oczna                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                                          |                                                                                                                                     | uderzenia gorąca <sup>3</sup> , nadciśnienie tętnicze <sup>3</sup>                                                                                                                 |                                                                                                                       |                                                         |                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                     | kaszel <sup>3</sup>                                                                                                                                                                |                                                                                                                       |                                                         | kaszel <sup>2</sup> , duszność <sup>2,5</sup>                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | zaparcie <sup>2</sup> , nudności <sup>2</sup> , ból w jamie brzusznej <sup>2,3</sup> , biegunka <sup>3</sup> , wzdęcia <sup>3</sup> | niestrawność <sup>3</sup> ; choroba refluksowa przełyku <sup>3</sup> ; nudności <sup>3</sup> , suchość w jamie ustnej <sup>4</sup> ; zapalenie błony śluzowej żołądka <sup>4</sup> | zapalenie trzustki <sup>2</sup>                                                                                       |                                                         | biegunka <sup>2</sup> , zapalenie trzustki <sup>5</sup> , zaparcie <sup>5</sup>                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                    | zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych <sup>2</sup>                                                         | żółtaczką <sup>2</sup> , zapalenie wątroby <sup>2</sup> | zapalenie wątroby <sup>5</sup> , kamica żółciowa <sup>5</sup> , zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>5</sup>                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                                                                                                                     | świąd <sup>2,4</sup> , wysypka <sup>2,4</sup> , pokrzywka <sup>2,4</sup>                                                                                                           |                                                                                                                       |                                                         | zespół Stevensa-Johnsona <sup>2</sup> , rumień wielopostaciowy <sup>5</sup> , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)                                                                         |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              | ból mięśni <sup>2,4</sup>                                                                                                           | ból stawów <sup>3</sup> , skurcze mięśni <sup>3</sup> , ból szyi <sup>3</sup> , ból pleców <sup>4</sup> , osłabienie mięśni <sup>4</sup> , ból kończyn <sup>4</sup>                | miopatia (w tym zapalenie mięśni) <sup>2</sup> , rhabdomyoliza <sup>2</sup> , zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia | ból stawów <sup>2</sup>                                 | ból stawów <sup>5</sup> , immunozależna miopatia martwicza <sup>2</sup> , zaburzenia ścięgien (czasami powikłane zerwaniem) <sup>2</sup> , ból mięśni <sup>5</sup> , miopatia i (lub) rhabdomyoliza <sup>5</sup> |

|                                                    |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |  |                       |                                            |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------|--------------------------------------------|
|                                                    |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |  |                       | (patrz punkt 4.4)                          |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>           |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |  | krwimocz <sup>2</sup> |                                            |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>      |                                                        |                                                                                                                                                                                                                                       |  | ginekoma <sup>2</sup> |                                            |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> | astenia <sup>2</sup> , zmęczenie <sup>3</sup>          | ból w klatce piersiowej <sup>3</sup> , ból <sup>3</sup> , astenia <sup>4</sup> , obrzęk obwodowy <sup>4</sup>                                                                                                                         |  |                       | obrzęk <sup>2</sup> , astenia <sup>5</sup> |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT <sup>4</sup> | zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności CPK we krwi <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy <sup>3</sup> , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby <sup>3</sup> |  |                       |                                            |

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

<sup>2</sup> Profil działań niepożądanych rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i dużego doświadczenia po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu.

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

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

<sup>5</sup> Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (podawany ze statyną lub bez statyny).

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

#### Wpływ na nerki

Białkomocz, wykrywany w badaniu paskowym i głównie pochodzenia kanalikowego, obserwowano u pacjentów leczonych rozuwastatyną. Zmiany stężenia białka w moczu z zera lub śladowego do ++ lub więcej obserwowano u  $< 1\%$  pacjentów w pewnym momencie leczenia dawkami 10 i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie przesunięcia (od zera lub śladowego do +) po podaniu dawki 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub ustępuje samoistnie podczas kontynuowania leczenia. Przegląd danych z badań klinicznych i dotychczasowych doświadczeń po wprowadzeniu rozuwastatyny do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, a dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania jest niewielka.

#### Wpływ na mięśnie szkieletowe

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

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

#### Wpływ na wątrobę

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

W przypadku stosowania niektórych statyn opisywano następujące działania niepożądane:

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

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

#### Wyniki badań laboratoryjnych

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Rozuwastatyna

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

#### Ezetymib

W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ( $n=248$ ) zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ( $\geq 3 \times \text{GGN}$ ) obserwowano w 3% (4 pacjentów) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CK ( $\geq 10 \times \text{GGN}$ ). Nie opisywano przypadków miopatii.

Badania te nie były skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

#### *Ezetymib*

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

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

#### *Rozuwastatyna*

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, kombinacje różnych leków modyfikujących stężenie lipidów.

Kod ATC: C10BA06

Romazic Plus zawiera ezetymib i rozuwastatynę, dwie substancje obniżające poziom lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Romazic Plus obniża podwyższony poziom całkowitego cholesterolu (total-C), LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), trójglicerydów (TG) i cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (non-HDL-C) oraz zwiększa poziom cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

#### *Mechanizm działania*

#### *Rozuwastatyna*

Rozuwastatyna jest selektywnym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

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

#### *Ezetymib*

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i selektywnie hamują wchłanianie cholesterolu oraz pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych grup leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Z kolei statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym w grupie 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Rozuwastatyna*

Rozuwastatyna obniża podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL. Powoduje również zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz tabela 1). Rozuwastatyna obniża również stosunek LDL-C/HDL-C, cholesterol całkowity/HDL-C, nie-HDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 1: Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

| Dose    | 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      |

Działanie lecznicze jest osiągane w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie pojawia się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla [<sup>14</sup>C], nie miał zaś wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu czy rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych zależą bezpośrednio od poziomu całkowitego cholesterolu i LDL-C oraz odwrotnie od poziomu HDL-C. Podawanie ezetymibu ze statyną jest skuteczne w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i historią ACS.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby w grupach równoległych oceniano bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (w dawce 10 mg) dodawanego do stabilnej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze

zwiększaniem dawki rozuwastatyny z 5 mg do 10 mg lub z 10 mg do 20 mg (n = 440). Zbiornicze dane wykazały, że dodanie ezetymibu do stabilnego leczenia rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg obniżyło stężenie cholesterolu frakcji LDL o 21%. Dla porównania, podwajając dawkę rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg osiągnęto redukcję stężenia cholesterolu frakcji LDL o 5,7% (różnica między grupami 15,2%, p <0,001). Indywidualnie ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 5 mg obniżył stężenie cholesterolu frakcji LDL w większym stopniu niż rozuwastatyna w dawce 10 mg (różnica 12,3%, p <0,001), natomiast ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 10 mg obniżył stężenie cholesterolu frakcji LDL w większym stopniu niż rozuwastatyna w dawce 20 mg (różnica 17,5%, p <0,001).

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rozuwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (n = 469). Docelowe stężenie cholesterolu LDL-C wg ATP III uzyskało znacząco więcej pacjentów otrzymujących rozuwastatynę w skojarzeniu z ezetymibem niż pacjentów otrzymujących rozuwastatynę w monoterapii (<100 mg/dl, 94,0% w porównaniu z 79,1%, p <0,001). Rozuwastatyna w dawce 40 mg skutecznie poprawiała profil lipidów aterogennych w tej populacji wysokiego ryzyka.

W trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby oceniono obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL w różnych grupach terapeutycznych (rozuwastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg, symwastatyna 40 mg + ezetymib 10 mg, symwastatyna 80 mg + ezetymib 10 mg). Zmniejszenie stężenia względem wartości wyjściowych podczas terapii skojarzonej z użyciem niskiej dawki rozuwastatyny wynosiło 59,7% i było istotnie większe niż podczas terapii skojarzonej z wykorzystaniem niskiej dawki symwastatyny, kiedy to wynosiło 55,2% (p <0,05). Terapia skojarzona z użyciem wysokiej dawki rozuwastatyny powodowała zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C o 63,5%, a terapia skojarzona z wykorzystaniem wysokiej dawki symwastatyny — o 57,4% (p <0,001).

#### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### *Leczenie skojarzone z użyciem rozuwastatyny i ezetymibu*

Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią. W odniesieniu do działań niepożądanych nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną i ezetymibem.

#### *Rozuwastatyna*

**Wchłanianie:** po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenia w osoczu po około 5 godzinach. Bezwzględna biodostępność wynosi około 20%.

**Dystrybucja:** rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, będącą głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Rozuwastatyna wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, w około 90%.

**Metabolizm:** rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (około 10%). W badaniach dotyczących metabolizmu prowadzonych w warunkach in vitro z użyciem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna jest słabym substratem metabolizmu przy udziale cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowane i laktonowe. Metabolity N-demetylowane wykazują aktywność niższą o około 50% od rozuwastatyny, natomiast metabolity laktonowe uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności reduktazy HGM-CoA w krwiobiegu.

Eliminacja: około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynosi około 19 godzin i nie zwiększa się przy podawaniu wyższych dawek. Średnia geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 l/godz. (współczynnik zmienności 21,7%). Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwytywanie rozuwastatyny przez komórki wątroby odbywa się za pomocą transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny związek transportowy w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Liniiowość: ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć: u dorosłych pacjentów nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią była zbliżona do farmakokinetyki u dorosłych ochotników (patrz punkt „Dzieci i młodzież” poniżej).

Rasa: badania farmakokinetyczne wykazały około 2-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i  $C_{max}$  u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U Azjatów pochodzenia hinduskiego występuje około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i  $C_{max}$ . Badania farmakokinetyczne w populacji rasy kaukaskiej i czarnej nie wykazały istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce.

Niewydolność nerek: w badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że zaburzenia czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub jej N-demetylowanych metabolitów w osoczu krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CrCl < 30$  ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia jej N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby: w badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem oceny w skali Childa-Pugha wynoszącym 7 punktów lub mniej. Jednak u dwóch pacjentów z wynikiem oceny w skali Childa-Pugha wynoszącym 8 i 9 punktów stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z niższym wynikiem oceny w tej skali.

Nie ma danych dotyczących pacjentów z wynikiem oceny w skali Childa-Pugha powyżej 9 punktów.

Polimorfizmy genetyczne: w dystrybucji inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, rolę odgrywa czynność białek transportowych OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi w genach kodujących SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedyncze polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. To swoiste genotypowanie nie jest rutynowo prowadzone w praktyce klinicznej, ale u pacjentów z rozpoznaniem polimorfizmu tego rodzaju zaleca się mniejszą dobową dawkę produktu leczniczego Romazic Plus.

#### Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (w tabletkach) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat lub od 6 do 17 lat (łącznie 214 pacjentów) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazano, że ekspozycja w tej grupie pacjentów jest porównywalna lub mniejsza niż

ekspozycja obserwowana u dorosłych pacjentów. W okresie 2 lat ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu.

## Ezetymib

### Wchłanianie

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

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

## Szczególne grupy pacjentów

### Wiek i płeć

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu było około 2-krotnie większe u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) niż u osób młodych (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u osób w podeszłym wieku i u osób młodych są porównywalne. Dlatego modyfikacja dawki leku u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna. Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) u kobiet niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem są porównywalne. Dlatego zmiana dawki w zależności od płci pacjenta nie jest konieczna.

### Niewydolność nerek

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

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

### Niewydolność wątroby

U pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugha) podanie ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg powodowało około 1,7-krotne zwiększenie średniej wartości

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

#### Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku  $\geq 6$  lat i u dorosłych jest podobna. Nie są dostępne dane dotyczące jej farmakokinetyki u dzieci w wieku  $< 6$  lat.

Doświadczenie kliniczne obejmuje dzieci i młodzież z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną (HoFH) i heterozygotyczną (HeFH) lub z sitosterolemią.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach z jednoczesnym zastosowaniem ezetymibu i statyn obserwowane działania toksyczne były typowe dla statyn. Niektóre z nich były bardziej nasilone niż podczas stosowania statyn w monoterapii. Takie działanie przypisuje się farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom między lekami podczas leczenia skojarzonego. Nie obserwowano ich podczas badań klinicznych. Miopatię stwierdzano u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki leczniczej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz od 500 do 2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów ezetymibu).

W serii testów *in vivo* i *in vitro* ezetymib podawany w monoterapii lub jednocześnie ze statynami nie wykazywał potencjału genotoksycznego. Długoterminowe testy rakotwórczości ezetymibu były negatywne.

Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn nie powodowało działania teratogenne u szczurów. U ciężarnych samic królików odnotowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (zrośnięte kręgi piersiowe i ogonowe, zmniejszona liczba kręgów ogonowych).

#### *Rozuwastatyna*

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

#### *Ezetymib*

Badania na zwierzętach dotyczące toksyczności ezetymibu po podaniu wielokrotnym nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery tygodnie ( $\geq 0,03$  mg/kg/mc./dobę) stężenie cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym zwiększyło się 2,5- do 3,5-krotnie. Jednak w trwającym rok badaniu na psach otrzymujących ezetymib w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono zwiększenia częstości kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych związanego z leczniczym zastosowaniem ezetymibu.

Długoterminowe badania działania rakotwórczego ezetymibu dały wynik negatywny.

Ezetymib nie wpływał na płodność samic i samców szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów lub królików, nie wpływał na rozwój zarodków i noworodków. Po podaniu wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg mc./dobę ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików. Stosowanie ezetymibu z lowastatyną miało letalne działanie na zarodki.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Powidon K30  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu laurylosiarczan  
Laktoza jednowodna  
Hypromeloza

#### Otoczka tabletki

##### Romazic Plus, 5 mg + 10 mg

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Talk

##### Romazic Plus, 10 mg + 10 mg:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Talk

##### Romazic Plus, 20 mg + 10 mg:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Talk

##### Romazic Plus, 40 mg + 10 mg:

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 28, 30, 56, 60, 84 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Romazic Plus, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 28958

Romazic Plus, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 28959

Romazic Plus, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 28960

Romazic Plus, 40 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Pozwolenie nr 28961

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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