

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Suvezen, (10 mg + 10 mg), tabletki powlekane
Suvezen, (20 mg + 10 mg), tabletki powlekane
Suvezen, (40 mg + 10 mg), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Suvezen 10 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.
Suvezen 20 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.
Suvezen 40 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg rozuwastatyny (w postaci soli wapniowej rozuwastatyny) oraz 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Suvezen 10 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 111,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Suvezen 20 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 168,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).
Suvezen 40 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 286,0 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)
Suvezen 10 mg + 10 mg: białe do białawych podłużne tabletki powlekane.
Suvezen 20 mg + 10 mg: żółte do jasnożółtych podłużne tabletki powlekane.
Suvezen 40 mg + 10 mg: różowe podłużne tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pierwotna hipercholesterolemia / Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

Suvezen jest wskazany jako leczenie zastępcze, wspomagające dietę u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną oraz nierodzinną) lub homozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib oraz rozuwastatynę podawanych jednocześnie w tych samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Profilaktyka incydentów sercowo-naczyniowych

Suvezen jest wskazany jako leczenie zastępcze u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą terapii skojarzonej opartej o ezetymib oraz rozuwastatynę podawanych jednocześnie w tych samych dawkach, jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oraz ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w wywiadzie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w czasie leczenia produktem Suvezen.

Suvezen nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych substancji czynnych w oddzielnych lekach. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o określonej mocy.

Pacjent powinien stosować moc odpowiadającą jego wcześniejszemu leczeniu. Zalecana dawka to jedna tabletkę produktu Suvezen raz na dobę.

Jednoczesne stosowanie z produktami wiążącymi kwasy żółciowe

Suvezen należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Suvezen u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 4.8, 5.1, 5.2, jednakże na ich podstawie nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie substancji czynnych oddzielnie. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o określonej mocy.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5 do 6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7 do 9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>9 punktów wg Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu Suvezen (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Suvezen jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Dawka produktu leczniczego Suvezen (40 mg + 10 mg) jest przeciwwskazana u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Suvezen u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane niezależnie od dawki (patrz punkty 4.3 oraz 5.2).

Rasa

Zaobserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę u pacjentów pochodzących z Azji (patrz punkty 4.4 oraz 5.2). Zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów pochodzących z Azji wynosi 5 mg. Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki powinny być stosowane produkty jednoskładnikowe. Tabletki powlekane Suvezen 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.3 oraz 5.2).

Polimorfizmy genetyczne

Znane są szczególne typy polimorfizmów genetycznych, które prowadzą do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono występowanie szczególnego rodzaju polimorfizmu, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki dobowej produktu leczniczego Suvezen.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

U pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Zastosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Do rozpoczęcia leczenia lub modyfikacji dawki powinny być stosowane produkty jednoskładnikowe. Tabletki powlekane Suvezen 40 mg + 10 mg są przeciwwskazane u niektórych z tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Leczenie skojarzone

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 oraz BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Suvezen jest stosowany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które, w wyniku interakcji z białkami transportującymi, mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem, i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 oraz 4.5).

Jeśli to możliwe, należy rozważyć leczenie alternatywne oraz w razie konieczności rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem Suvezen. W sytuacjach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z produktem Suvezen jest nieuniknione, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko leczenia skojarzonego oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Suvezen można przyjmować o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ezetymib, rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi oraz każdy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy przekraczający 3-krotnie górną granicę normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z miopatią (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci jednocześnie leczeni cyklosporyną (patrz punkt 4.5).

Dawka 40 mg + 10 mg jest przeciwwskazana u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rhabdomyolizy. Czynniki te obejmują:

- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).
- Niedoczynność tarczycy.
- Występowanie genetycznie uwarunkowanych chorób mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny.
- Wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów.
- Nadużywanie alkoholu.
- Sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu w osoczu.
- Pochodzenie azjatyckie.
- Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.
(patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Podczas stosowania ezetymibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu, zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rhabdomiolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rhabdomioliza przyjmowała jednocześnie statyny i ezetymib. Jednakże bardzo rzadko zgłaszano występowanie rhabdomiolizy podczas monoterapii ezetymibem oraz w przypadku skojarzenia ezetymibu z innymi produktami leczniczymi, zwiększającymi ryzyko rhabdomiolizy.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, w szczególności dawkami większymi niż 20 mg obserwowano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię oraz rzadko rhabdomiolizę. Bardzo rzadkie przypadki rhabdomiolizy opisywano po zastosowaniu ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Podczas ich jednoczesnego stosowania należy zachować ostrożność, ponieważ nie można wykluczyć wystąpienia interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.5). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania rhabdomiolizy związanej z przyjmowaniem rozuwastatyny po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa przy dawce 40 mg. Jeśli istnieje podejrzenie miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub miopatia zostanie potwierdzona stężeniem fosfokinazy kreatynowej (CPK) >10-krotności GGN, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Suvezen i innych produktów leczniczych równocześnie przyjmowanych przez pacjenta. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie produktem leczniczym Suvezen powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego niewyjaśnionego bólu mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w obecności innej ewentualnie możliwej przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność CK była znacznie zwiększona (>5xGGN), badania potwierdzające należy przeprowadzić w ciągu 5-7 dni. Jeśli w powtórzonym badaniu kontrolnym CK >5xGGN, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii/rhabdomiolizy. Czynniki te obejmują:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- genetycznie uwarunkowane choroby mięśni występujące u pacjenta lub członków jego rodziny,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leków z grupy fibratów
- nadużywanie alkoholu,
- wiek powyżej 70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 oraz 5.2),
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

W tej grupie pacjentów należy rozważyć ryzyko i możliwe korzyści leczenia, dlatego zalecane jest monitorowanie kliniczne. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona przed rozpoczęciem leczenia (>5xGGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłaszania niewyjaśnionego bólu mięśni, osłabienia lub kurczy, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. W tej grupie pacjentów należy wykonać badanie aktywności CK. Leczenie należy przerwać jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (>5xGGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny

dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK $\leq 5 \times$ GGN). Po ustąpieniu objawów klinicznych i zmniejszeniu aktywności kinazy kreatynowej do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub alternatywnego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, ściśle monitorując pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, rutynowa kontrola aktywności CK nie jest uzasadniona. W czasie lub po leczeniu statynami, w tym rozuwastatyną odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM, ang. *immune-mediated necrotising myopathy*). IMNM klinicznie charakteryzuje osłabienie mięśni proksymalnych i podwyższona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy krwi, która utrzymuje się pomimo przerwania leczenia statyną.

W badaniach klinicznych brak było dowodów na zwiększony wpływ na mięśnie szkieletowe w małej grupie pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone. Jednakże, u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi, zaobserwowano wzrost częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl zwiększa ryzyko miopatii podczas jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie jest zalecane połączenie rozuwastatyny oraz gemfibrozylu. Korzyści wynikające z dalszych zmian stężenia lipidów, w wyniku jednoczesnego zastosowania rozuwastatyny z fibratami lub niacyną, należy starannie rozważyć w stosunku do ryzyka związanego ze stosowaniem tych skojarzeń. Dawka 40 mg rozuwastatyny jest przeciwwskazana podczas jednoczesnego stosowania leków z grupy fibratów (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Suvezen nie powinien być stosowany u jakiegokolwiek pacjenta z ostrym, ciężkim stanem sugerującym miopatię lub predysponującym do rozwoju wtórnej niewydolności nerek w następstwie rhabdmiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe; lub niekontrolowane drgawki).

Enzymy wątrobowe

W kontrolowanych badaniach, w których pacjentom podawano jednocześnie ezetymib i statynę, obserwowano nieprzerwane zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]). W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i rozuwastatyny, należy przeprowadzać testy czynnościowe wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz gdy istnieją wskazania kliniczne (patrz punkt 4.8).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozuwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub), u których w przeszłości występowały choroby wątroby. Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia oraz 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć dawkę, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy krwi jest wyższa niż 3-krotność wartości górnej granicy normy. Po wprowadzeniu do obrotu częstość występowania skutków ciężkich działań niepożądanych na wątrobę (głównie zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest wyższa dla dawki 40 mg.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią wywołaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, choroba podstawowa powinna być leczona przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną.

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Suvezen u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, w związku z nieznanym wpływem zwiększonej ekspozycji na ezetymib (patrz punkt 5.2).

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano sporadyczne lub przemijające występowanie białkomoczu, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanego testem paskowym. Nie stwierdzono, aby występowanie białkomoczu poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony nerek w okresie po wprowadzeniu do obrotu jest wyższa przy dawce 40 mg. U pacjentów leczonych dawką 40 mg należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi, i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W przeprowadzonych badaniach JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, u większości pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Śródmiąższowa choroba płuc

W wyjątkowych przypadkach podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza przyjmowanych długotrwale zgłaszano występowanie śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Występujące objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta podejrzewany jest rozwój śródmiąższowej choroby płuc, należy przerwać leczenie statyną.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

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

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

Inhibitory proteazy

U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, zaobserwowano zwiększoną ekspozycję układową na rozuwastatynę. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści wynikające z obniżenia stężenia lipidów w wyniku zastosowania rozuwastatyny u pacjentów z HIV przyjmujących inhibitory proteazy oraz możliwość zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu, podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Jednoczesne stosowanie z niektórymi inhibitorami proteazy nie jest zalecane, chyba że dawki rozuwastatyny zostaną odpowiednio dostosowane (patrz punkty 4.2 oraz 4.5).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami (patrz powyżej oraz punkty 4.3 i 4.5).

Jeśli u pacjentów przyjmujących ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, leczenie powinno być przerwane. Wskazane jest przeprowadzenie badań pęcherzyka żółciowego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Substancje przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania produktu Suvezen jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować wartości INR (INR, ang. International Normalised Ratio - międzynarodowy współczynnik znormalizowany) (patrz punkt 4.5).

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Suvezen nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym

ogólnoustrojowo lub w ciągu siedmiu dni od zakończenia jego stosowania. U pacjentów, u których zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie statyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Donoszono o przypadkach rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów) u pacjentów otrzymujących leczenie kwasem fusydowym i jednocześnie leczonych statyną (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, że powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statynami można ponownie włączyć po upływie siedmiu dni od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych sytuacjach, w których konieczne jest dłuższe podawanie kwasu fusydowego, np. podczas leczenia ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu leczniczego Suvezen i kwasu fusydowego należy rozważyć indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta i stosować pod ścisłym nadzorem.

Rasa

W badaniach farmakokinetycznych wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 oraz 5.2).

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, produkt leczniczy Suvezen nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.2).

Suvezen zawiera laktozę oraz sól

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Skojarzenia przeciwwskazane:

Cyklosporyna: Jednoczesne stosowanie produktu Suvezen z cyklosporyną jest przeciwwskazane z powodu tego, że zawiera on rozuwastatynę (patrz punkt 4.3). Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny, wartości AUC dla rozuwastatyny były średnio 7-krotnie większe niż u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepie nerki z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min., którzy przyjmowali ustaloną dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono 3,4-krotne zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu (zakres 2,3 do 7,9-krotność) w porównaniu do zdrowej populacji kontrolnej z innego badania (n=17), otrzymujących ezetymib w monoterapii.

W innym badaniu u pacjenta po przeszczepie nerki z ciężką niewydolnością nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych produktów leczniczych, wykazano 12-krotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi wyłącznie ezetymib. W badaniu naprzemiennym (typu: crossover study), w którym uczestniczyło dwunastu zdrowych ochotników stosowanie ezetymibu w dawce 20 mg na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w dniu 7. badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15% (zakres 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu do 100 mg wyłącznie cyklosporyny w pojedynczej dawce. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepie nerki.

Skojarzenia niezalecane:

Fibraty: Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i schorzenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i ezetymib (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjenta przyjmującego ezetymib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, należy

przerwać leczenie. Wskazane jest przeprowadzenie badań pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu (odpowiednio w przybliżeniu 1,5 oraz 1,7-krotnie).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej. W badaniach z udziałem zwierząt, ezetymib czasami zwiększał stężenie cholesterolu w żółci pęcherzyka żółciowego, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych związanego z leczeniem ezetymibem.

Gemfibrozyl i inne produkty hipolipemizujące: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powoduje 2-krotne zwiększenie maksymalnego stężenia rozuwastatyny (C_{max}) oraz powierzchni pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 4.4).

W przeprowadzonych specyficznych badaniach dot. interakcji nie należy się spodziewać wystąpienia istotnych farmakokinetycznych interakcji z fenofibratem, jednakże mogą wystąpić interakcje farmakodynamiczne. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych leków z grupy fibratów oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (większa lub równa 1 g na dobę) zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te –podawane pojedynczo mogą powodować miopatię. Jednoczesne stosowanie dawki (40 mg + 10 mg) oraz leków z grupy fibratów jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory proteazy: Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy znacząco zwiększa ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1).

W przeprowadzonym badaniu farmakokinetyki jednoczesne zastosowanie u zdrowych ochotników rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz połączenia dwóch inhibitorów proteazy (300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru), spowodowało około trzykrotne i siedmiokrotne zwiększenie odpowiednio AUC i C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie skojarzeń rozuwastatyny i niektórych inhibitorów proteazy może być brane pod uwagę po starannym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny na podstawie spodziewanego wzrostu ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Inhibitory białek transportujących: Rozuwastatyna jest substratem pewnych białek transportujących w tym transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 oraz transportera wypompowującego BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny z produktami leczniczymi, które są inhibitorami tych transporterów białkowych może prowadzić do wzrostu stężeń rozuwastatyny w surowicy krwi oraz zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 4.5 Tabela 1).

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być większe po jednoczesnym podawaniu kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo ze statynami. Mechanizm tych interakcji nie jest jeszcze znany (nie wiadomo, czy wynika z farmakodynamiki, farmakokinetyki, czy też z obydwu). Donoszono o przypadkach rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów) u pacjentów przyjmujących jednocześnie kwas fusydowy i statynę. Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas podawania kwasu fusydowego (patrz punkt 4.4).

Inne interakcje:

Enzymy układu cytochromu P450: Z badań *in vitro* oraz *in vivo* wynika, że rozuwastatyna nie ma działania hamującego ani pobudzającego izoenzymy układu cytochromu P450. Ponadto enzymy te wykazują słabe powinowactwo do rozuwastatyny. Dlatego nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu zachodzącego za pośrednictwem cytochromu P450.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji rozuwastatyny z flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) lub ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów z grupy cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie obserwowano istotnych farmakokinetycznych interakcji pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 oraz 3A4 lub przez N-acetylotransferazę.

Leki zobojętniające: Jednoczesne przyjmowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za klinicznie istotne.

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesin zmniejszających kwaśność soku żołądkowego zawierających wodorotlenek glinu i magnezu powodowało zmniejszenie stężenia rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Działanie to było mniejsze, gdy leki zobojętniające były zażywane 2 godziny po zastosowaniu rozuwastatyny. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie zostało zbadane.

Kolestyramina: Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (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).

Substancje przeciwzakrzepowe, Antagoniści witaminy K: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu dotyczące zwiększenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania ezetymibu jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Tak jak w przypadku stosowania innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryn) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Zaprzestanie podawania rozuwastatyny lub zmniejszenie jej dawki może powodować zmniejszenie INR. W takich przypadkach należy odpowiednio kontrolować INR.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powoduje zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą AUC_(0-t) rozuwastatyny o 20% a stężenia maksymalnego C_{max} rozuwastatyny o 30%. Ta interakcja może być spowodowana zwiększeniem motoryki przewodu pokarmowego po zastosowaniu erytromycyny.

Doustne środki antykoncepcyjne/hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26 i 34%. Zwiększone stężenia w osoczu należy uwzględnić podczas ustalania dawki leku antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dla kobiet przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HTZ, dlatego nie można wykluczyć występowania podobnego działania. Jednakże skojarzenie to było stosowane przez wiele pacjentek biorących udział w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

Inne produkty lecznicze: Na podstawie przeprowadzonych badań nad interakcjami można przypuszczać, że nie występują klinicznie istotne interakcje z digoksyną. W badaniach interakcji klinicznych stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometofanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających estradiol lub lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie wpływała na jego biodostępność.

Rozuwastatyna+ezetymib: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny w dawce 10 mg oraz ezetymibu w dawce 10 mg może powodować 1,2-krotny wzrost ekspozycji na rozuwastatynę (AUC) u pacjentów z hipercholesterolemią (patrz Tabela 1). Jeśli chodzi o działania niepożądane, nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej pomiędzy rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 4.4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1)

Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny oraz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawki muszą być dostosowane. Maksymalną dawkę dobową należy tak zmodyfikować, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekroczyła 40 mg na dobę, bez przyjmowania produktów leczniczych wchodzących w interakcje, na przykład dawka 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) oraz dawka 10 mg rozuwastatyny z połączeniem rytonawir/atazanawir (3,1-krotny wzrost).

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję rozuwastatyny (AUC; w kolejności wielkości malejących) z opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana w AUC* rozuwastatyny
Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotny ↑
Regorafenib 160 mg raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotny ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	3,1-krotny ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotny ↑
Ombitaswir 25 mg / parytaprewir 150 mg / rytonawir 100 mg raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotny ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotny ↑
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotny ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotny ↑
Klopidogrel 300 mg dawka nasycająca, potem 75 mg po 24 godzinach	20 mg, dawka pojedyncza	2-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 10 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	Nie jest dostępny	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	** 1,4-krotny ↑
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg, raz na dobę, 14 dni	** 1,2-krotny ↑
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 8 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silymarin 140 mg trzy razy na dobę, 5 dni	10 mg, dawka pojedyncza	↔

Fenofibrat 67 mg trzy razy na dobę, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg raz na dobę, 7 dni	20 mg, dawka pojedyncza	↔
Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, 11 dni	80 mg, dawka pojedyncza	↔
Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg, dawka pojedyncza	28% ↓
Bajkalin 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg, dawka pojedyncza	47% ↓
<p>* Dane podane jako zmiany x-krotne oznaczają prostą zależność pomiędzy terapią skojarzoną a monoterapią rozuwastatyną. Dane podane jako zmiana % oznaczają % różnicę w stosunku do monoterapii rozuwastatyną. Wzrost jest oznaczony "↑", brak zmian jako "↔", spadek "↓".</p> <p>**Przeprowadzono kilka badań interakcji z różnymi dawkami rozuwastatyny, tabela przedstawia najbardziej istotny wskaźnik</p> <p>OD = raz na dobę; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę</p>		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Suvezen jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania z udziałem zwierząt dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Ze względu na to, że cholesterol oraz inne produkty jego przemiany są niezbędne do prawidłowego rozwoju płodu, spodziewane ryzyko stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści wynikające z leczenia w ciąży. Wyniki badań z udziałem zwierząt zawierają ograniczone dowody toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania rozuwastatyny, należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie produktu leczniczego.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany do mleka kobiecego.

Rozuwastatyna jest wydzielana z mlekiem karmiących samic szczura. Brak danych dotyczących wydzielania z mlekiem kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie wpływał na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, poprzednio zgłaszane dla poszczególnych składników (ezetymib lub rozuwastatyna) mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Suvezen.

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, ezetymib w dawce 10 mg na dobę podawano 2396 pacjentom w monoterapii, 11308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną lub 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była podobna pomiędzy ezetymibem i placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, wycofało się z badania ze względu na działania niepożądane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	trombocytopenia ²
	częstość nieznana	trombocytopenia ⁵
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy ²
	częstość nieznana	nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	często	cukrzyca ^{1,2}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	zmniejszenie apetytu ³
Zaburzenia psychiczne	częstość nieznana	depresja ^{2,5}
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy ^{2,4} , zawroty głowy ²
	niezbyt często	parestezje ⁴
	bardzo rzadko	polineuropatia ² , utrata pamięci ²
	częstość nieznana	neuropatia obwodowa ² , zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) ² , zawroty głowy ⁵ , parestezje ⁵
Zaburzenia naczyniowe	niezbyt często	nagle zaczerwienienie twarzy ³ ; nadciśnienie tętnicze ³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	kaszel ³
	częstość nieznana	kaszel ² , duszność ^{2,5}
Zaburzenia żołądka i jelit	często	zaparcie ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} ; biegunka ³ ; wzdęcia z oddawaniem wiatrów ³
	niezbyt często	niestrawność ³ ; choroba refluksowa przełyku ³ ; nudności ³ , suchość w jamie ustnej ⁴ , zapalenie błony śluzowej żołądka ⁴
	rzadko	zapalenie trzustki ²

	częstość nieznana	biegunka ² , zapalenie trzustki ⁵ , zaparcie ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	rzadko	zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych ²
	bardzo rzadko	żółtaczką ² , zapalenie wątroby ²
	częstość nieznana	zapalenie wątroby ⁵ , kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	świąd ^{2,4} , wysypka ^{2,4} , pokrzywka ^{2,4}
	częstość nieznana	zespół Stevensa – Johnsona ² , rumień wielopostaciowy ⁵ , reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle mięśni ^{2,4}
	niezbyt często	ból stawów ³ ; kurcze mięśni ³ ; ból karku ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyn ⁴
	rzadko	miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rabdomioliza ² , toczeń rumieniowaty polekowy, pęknięcie mięśni
	bardzo rzadko	ból stawów ²
	częstość nieznana	martwicza miopatia o podłożu immunologicznym ² , zaburzenia ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ² , ból mięśni ⁵ , miopatia/rabdomioliza ⁵ (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo rzadko	krwiomocz ²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo rzadko	ginekomastia ²
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT ⁴
	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT ³ ; zwiększenie stężenia CPK we krwi ³ ; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ³ ; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ³
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	osłabienie ² , zmęczenie ³
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ , osłabienie ⁴ , obrzęki obwodowe ⁴
	częstość nieznana	obrzęki ² , osłabienie ⁵

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glukoza we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone trójglicerydy, nadciśnienie w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

² Profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i (lub) licznych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu.

³ Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) z większą częstością niż w grupie placebo (N=1159).

⁴Ezetymib podawany ze statynami. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu ze statynami (N=11308) z większą częstością niż w grupie przyjmującej wyłącznie statyny (N=9361).

⁵Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu, zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ponieważ te działania niepożądane zostały zidentyfikowane ze zgłoszeń spontanicznych, ich prawdziwe częstości nie są znane i nie można ich oszacować.

Wydaje się, że tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Wpływ na pracę nerek

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano występowanie, stwierdzonego testem paskowym białkomoczu, głównie pochodzenia kanalikowego. Podczas leczenia dawkami 10 mg i 20 mg u mniej niż 1% pacjentów i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg stwierdzano zmiany wyniku obecności białka w moczu z „brak” lub „śladowe” na „++” lub wyższe. Po zastosowaniu dawki 20 mg nieznacznie częściej stwierdzano zmianę wyniku obecności białka w moczu (z „brak” lub „śladowe” na „+”). W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub przemija podczas leczenia. Na podstawie przeglądu danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu do obrotu do chwili obecnej nie ustalono związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

Krwiomocz zaobserwowano u pacjentów leczonych rozuwastatyną, a dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania jest niewielka.

Działanie na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny w szczególności dawką większą niż 20 mg, stwierdzono wpływ na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. W razie zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (>5 x GGN) należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano, podobnie jak po zastosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zwiększenie aktywności aminotransferaz zależne od dawki. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Częstość zgłaszania dotycząca występowania rabdomiolizy, poważnych zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (składających się głównie ze wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych) jest wyższa dla dawki 40 mg.

Poniższe działania niepożądane obserwowano podczas stosowania niektórych statyn:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia funkcji seksualnych
- Depresja
- W wyjątkowych przypadkach śródmiąższowe zapalenie płuc, szczególnie podczas długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)

Parametry laboratoryjne

W badaniach z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i (lub) AspAT ≥ 3 x GGN) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których leki

stosowano w skojarzeniu częstość wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu leczenia lub podczas kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK $>10 \times \text{GGN}$ u 4 spośród 1647 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub wyłącznie statyna) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Suvezen nie została określona u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Rozuwastatyna: W trwającym 52 tygodnie badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej $>10 \times \text{GGN}$ oraz objawy ze strony mięśni po ćwiczeniach lub zwiększonej aktywności fizycznej w porównaniu do grupy dorosłych. (patrz punkt 4.4). Pod innymi względami, profil bezpieczeństwa rozuwastatyny był podobny u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

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

W osobnym badaniu z udziałem młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem/symwastatyną obserwowano podwyższenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times \text{GGN}$, nieprzerwanie) w porównaniu z 2% (2 pacjentami) stosującymi symwastatynę w monoterapii; wielkości te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% podwyższenie stężenia CPK ($\geq 10 \times \text{GGN}$). Nie zaobserwowano przypadków miopatii. Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Ezetymib

W badaniach klinicznych, ezetymib był ogólnie dobrze tolerowany w dawce 50 mg na dobę podawanej 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni lub dawce 40 mg na dobę podawanej 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach z udziałem zwierząt nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3000 mg/kg u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu: większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Raportowane działania niepożądane nie były ciężkie.

Rozuwastatyna

Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej (CK). Wydaje się, że hemodializa nie ma zastosowania w leczeniu przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi
kod ATC: C10BA06 rozuwastatyna i ezetymib

Suvezen (ezetymib + rozuwastatyna) jest produktem zmniejszającym stężenie lipidów, który wybiórczo hamuje w jelitach wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych oraz hamuje endogenną syntezę cholesterolu.

Mechanizm działania:

Cholesterol w osoczu pochodzi z jelitowej absorpcji i syntezy endogennej. Suvezen zawiera rozuwastatynę oraz ezetymib, dwie substancje obniżające poziom lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Suvezen obniża podwyższony cholesterol całkowity (TC), apolipoproteinę B (Apo B), trójglicerydy (TG), oraz cholesterol frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C), a zwiększa poziom cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie syntezy i absorpcji cholesterolu.

Ezetymib

Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie 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, prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54 % w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C¹⁴-, nie miał zaś wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu lub rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL-C. Do tej pory nie przedstawiono korzystnego wpływu ezetymibu na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną, ezetymib stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu ze statyną u pacjentów z hipercholesterolemią powodował znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL-C), apolipoproteiny B (Apo B) i trójglicerydów oraz zwiększał poziom cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C).

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią przyjmujących statynę w monoterapii, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL-C (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od wyjściowej charakterystyki) według National Cholesterol Education Program (NCEP). Pacjentów tych przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w połączeniu z aktualnie stosowaną statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL-C (~82%) w momencie włączenia do badania znacznie więcej pacjentów zrandomizowanych do leczenia ezetymibem uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL-C na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo, odpowiednio 72% w porównaniu z 19%. Również odpowiednie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C było statystycznie różne (25% w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu 4% dla placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do aktualnie przyjmowanej statyny statystycznie zmniejszało stężenie cholesterolu całkowitego (TC), stężenie ApoB, stężenie trójglicerydów i zwiększało stężenie cholesterolu HDL-C w porównaniu z placebo. Ezetymib lub placebo dodane do aktualnie przyjmowanej statyny powodowały zmniejszenie mediany stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0% w porównaniu z wartościami początkowymi.

W 2 badaniach z podwójnie ślełą próbą, z randomizacją, kontrolowanych placebo z okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, u 1719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, ezetymib w dawce 10 mg znacznie zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego TC (13%), cholesterolu LDL-C (19%), Apo B (14%) i trójglicerydów (8%) oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL-C (3%) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenia rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D, E, a także nie miał wpływu na czas protrombinowy oraz podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

Rozerwastatyna

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

Rozerwastatyna zwiększa liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozerwastatyna zmniejsza stężenie podwyższonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i trójglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozerwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nie-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 1). Rozerwastatyna zmniejsza również stosunek LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C oraz nie-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tabela 2. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb) (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

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

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

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów z hipercholesterolemią, współistniejącą z hipertrójglicerydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci lub wieku a także w szczególnych populacjach takich jak diabetycy czy pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią.

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

W dużym badaniu z udziałem 435 pacjentów z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią stosowano rozuwastatynę w dawkach od 20 mg do 80 mg z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki. Wszystkie dawki wykazały korzystny wpływ na stężenia lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (12 tygodni leczenia), stężenie LDL-C zmniejszyło się o 53%. 33% pacjentów osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/l).

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

Rozuwastatyna+ezetymib

Skuteczność kliniczna

Niewystarczająca skuteczność monoterapii statynami (nawet w przypadku najsilniejszej rozuwastatyny) oraz korzyści płynące z podawania ezetymibu są poparte badaniem klinicznym przeprowadzonym wśród specjalistów, gdzie badano wpływ zmiany leczenia na wysoce skuteczną rozuwastatynę, na sukces terapii obniżającej stężenie lipidów u 1385 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

W 3-miesięcznym, wielośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym, nieinterwencyjnym otwartym badaniu, 1077 pacjentów z 1385 należało do grupy bardzo wysokiego ryzyka. W trakcie 3-miesięcznego okresu leczenia w całej populacji pacjentów poziom całkowitego cholesterolu obniżył się o 25,2%, cholesterol LDL o 35,0% oraz trójglicerydy o 21,0%, a poziom cholesterolu HDL zwiększył się o 5,1%. Pod koniec badania wskaźnik osiągnięcia docelowego poziomu cholesterolu LDL 100 mg/dl wynosił 58%, natomiast docelowego poziomu cholesterolu HDL (40 mg/dl u mężczyzn, 50 mg/dl u kobiet) wynosił 67%, a w przypadku poziomów trójglicerydów 48% (150 mg/dl).

Krótkotrwały okres leczenia

Połączenie rozuwastatyny z 10 mg ezetymibu umożliwiło większe obniżenie cholesterolu LDL i pozwoliło większej liczbie pacjentów osiągnąć docelowy poziom cholesterolu LDL. Wykazano to w badaniu klinicznym z udziałem 469 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy monoterapii rozuwastatyną lub grupy leczonej skojarzeniem z ezetymibem przez 6 tygodni.

Skojarzenie rozuwastatyna+ezetymib zmniejszyło stężenie cholesterolu LDL znacznie bardziej niż rozuwastatyna stosowana w monoterapii (69,8% w porównaniu z 57,1%, $p < 0,001$). Inne składniki profilu lipidów/lipoprotein także uległy znacznej poprawie po zastosowaniu skojarzenia rozuwastatyna+ezetymib ($p < 0,001$). Oba sposoby leczenia były ogólnie dobrze tolerowane.

Inne trwające 6-tygodni, randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne w grupach równoległych oceniało bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (10 mg) dodanego do stabilnej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze zwiększaniem dawki z 5 do 10 mg lub z 10 do 20 mg.

Badanie populacyjne obejmujące 440 pacjentów ze średnio wysokim/wysokim ryzykiem choroby wieńcowej, ze stężeniami cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) wyższymi niż zalecenia National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl dla pacjentów z

umiarkowanie wysokim/wysokim ryzykiem bez miażdżycy naczyń lub <70 mg/dl dla pacjentów z wysokim ryzykiem z miażdżycą naczyń). Łączne dane wykazały, że dodanie ezetymibu do stabilnego leczenia rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg, obniżyło cholesterol LDL o 21%. Dla porównania, podwajając dawkę rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg osiągnano redukcję cholesterolu LDL o 5,7%.

Indywidualnie, ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 5 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 10 mg, natomiast ezetymib dodany do rozuwastatyny w dawce 10 mg obniżył cholesterol LDL bardziej niż rozuwastatyna w dawce 20 mg. Porównując stopniowe zwiększanie dawek rozuwastatyny, działanie wspomagające ezetymibu pozwoliło osiągnąć znacznie większe redukcje stężeń cholesterolu <70 lub <100 mg/dl oraz <70 mg/dl u wszystkich pacjentów; uzyskano znacznie większe obniżenie cholesterolu całkowitego, frakcji cholesterolu lipoprotein niskiej gęstości oraz apolipoproteiny B; osiągnięto podobny wpływ na inne parametry lipidowe. Podsumowując, w porównaniu do stopniowego zwiększania podwajającego dawkę rozuwastatyny, dodanie 10 mg ezetymibu do stabilnej terapii rozuwastatyną w dawce 5 mg lub 10 mg zwiększyło poprawę wielu parametrów lipidowych.

Odległe skutki działania leku

Jednoczesne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu zapewnia stabilne i większe obniżenie stężenia LDL-C. Pacjentów z chorobą tętnic wieńcowych, u których stężenie LDL-C było ≥ 70 mg/dl po leczeniu atorwastatyną w dawce 10 mg/dobę lub rozuwastatyną w dawce 2,5 mg/dobę, losowo przydzielono do grup otrzymujących ezetymib 10 mg/dobę+ statyna (n = 78) lub do leczenia podwójną dawką statyny (n = 72) przez 52 tygodnie. Większą i utrzymującą się przez 52 tygodnie redukcję LDL-C zaobserwowano w grupie ezetymib-plus-statyna, podczas gdy w grupie z podwójną dawką statyny stężenia LDL-C pierwotnie zostały zredukowane a po 12 tygodniach wzrosły ponownie.

Populacja pediatryczna

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Suvezen we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego poziomu cholesterolu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Brak istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy dwoma składnikami znajdującymi się w jednej dawce produktu.

Średnie wartości AUC oraz C_{max} dla całkowitej rozuwastatyny i całkowitego ezetymibu nie różniły się pomiędzy grupami monoterapii i terapii skojarzonej z rozuwastatyną w dawce 10 mg oraz ezetymibem w dawce 10 mg.

Wchłanianie:

Ezetymib

Po przyjęciu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany w postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu oraz 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach odpowiednich do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność po doustnym podaniu ezetymibu w postaci tabletek 10 mg. Ezetymib można przyjmować z jedzeniem lub bez.

Rozuwastatyna

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

Dystrybucja:

Ezetymib

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza odpowiednio w 99,7% oraz 88 do 92%.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, główne miejsce tworzenia 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:

Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu krwi, stanowiącymi odpowiednio 10 do 20% oraz 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli wydalane z osocza ze znacznym krążeniem jelitowo-wątrobowym tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu (10%). W badaniach metabolizmu wykonanych *in vitro* z wykorzystaniem ludzkich hepatocytów wykazano, że rozuwastatyna ma małe powinowactwo do enzymów układu cytochromu P450. Głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP 2C9, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są N-demetylowane i laktonowe pochodne. Metabolity N-demetylowane są około 50% mniej aktywne niż rozuwastatyna, podczas gdy metabolity laktonowe uważa się za nieaktywne klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HMG-CoA.

Eliminacja:

Ezetymib

Po doustnym podaniu ludziom ezetymibu znakowanego C¹⁴ (dawka ezetymibu 20 mg) całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

Rozuwastatyna

Okolo 90% rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno dawka wchłonięta, jak i niewchłonięta), a pozostała część jest wydalana z moczem. Okolo 5% jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Czas połowicznej eliminacji wynosi okolo 19 godzin, i nie zwiększa się, gdy podaje się większe dawki. Średni klirens osoczowy wynosi okolo 50 l/h (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.

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

Szczególne populacje

Niewydolność wątroby:

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (po 10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowaną niewydolnością wątroby (7 do 9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono około 4-krotne zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu pomiędzy dobą 1-szą i dobą 14-tą w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Rozuwastatyna

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z grupy z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u dwóch pacjentów z grupy 8 i 9 punktów w skali Child-Pugh stwierdzono co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji w porównaniu z pacjentami z grup mających mniejszą liczbę punktów w tej skali. Nie ma danych dotyczących pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh.

Niewydolność nerek:

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek (n = 8, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi (n = 9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie znamieny. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki oraz otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

Rozuwastatyna

W badaniach z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowanych metabolitów w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl < 30 ml/min) stwierdzono 3-krotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia N-demetylowanych metabolitów w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów dializowanych stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było w przybliżeniu o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Wiek i płeć:

Ezetymib

Stężenia osoczowe całkowitego ezetymibu są około 2-krotnie wyższe u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u młodszych pacjentów (18 do 45 lat). Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i u osób młodszych leczonych ezetymibem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia osoczowe całkowitego ezetymibu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem. Dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

Rozuwastatyna

U dorosłych pacjentów nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież:

Ezetymib

Farmakokinetyka ezetymibu u dzieci w wieku 6 lat i powyżej jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych w populacji pediatrycznej poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne obejmuje populację pediatryczną oraz młodzież z HoFH, HeFH lub sitosterolemią.

Rozuwastatyna

Dwa badania farmakokinetyczne dla rozuwastatyny podawanej w postaci tabletek w populacji pediatrycznej z heterozygotyczną rodzinną hipercholesterolemią w wieku 10-17 lub 6-17 (n=214 pacjentów) wykazały, że ekspozycja w populacji pediatrycznej okazuje się porównywalna lub mniejsza niż u dorosłych pacjentów. Ekspozycja na rozuwastatynę była przewidywalna w odniesieniu do dawki i czasu w okresie ponad 2 lat.

Rasa:

Rozuwastatyna

Badania farmakokinetyczne wykazały około 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) oraz C_{max} u pacjentów rasy azjatyckiej (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U Azjatów pochodzenia hinduskiego występuje około 1,3-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne w populacji rasy kaukaskiej i czarnej nie wykazały istotnych klinicznie różnic.

Polimorfizmy genetyczne:

Rozuwastatyna

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 oraz BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Pojedyncze polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu do genotypów SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. To specyficzne genotypowanie nie jest rutynowe w praktyce klinicznej, ale dla pacjentów, którzy posiadają te rodzaje polimorfizmów, zalecane jest zmniejszenie dawki dobowej rozuwastatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania statyn i ezetymibu stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jak związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z działań toksycznych były bardziej widoczne podczas stosowania produktu złożonego niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatie występowały u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie wyższych od dawek leczniczych stosowanych u ludzi (około 20 razy większe AUC dla statyn oraz 500 do 2000 razy większe AUC dla aktywnych metabolitów).

Leczenie skojarzone statynami i ezetymibem nie wykazało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królika zaobserwowano niewielką liczbę deformacji kostnych (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych).

W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego podczas podawania ezetymibu osobno lub w skojarzeniu ze statynami.

Ezetymib

Badania z udziałem zwierząt dotyczące przewlekłego działania toksycznego ezetymibu nie wykazały istnienia narządów szczególnie zagrożonych działaniem toksycznym. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg mc./dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci

znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o współczynnik 2,5 do 3,5. Niemniej jednak w badaniu, w którym przez rok podawano psom dawki do 300 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają znaczenie dla ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych podczas stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Długoterminowe badania rakotwórczości ezetymibu były negatywne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic lub samców szczurów, ani też nie wykazał działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, ani też nie wpływał na rozwój przedurodzeniowy lub pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików podczas podawania wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg mc./dobę.

Rozuwastatyna

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, jednak stwierdzone u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny były obserwowane u myszy, szczurów oraz, w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, lecz nie u małp. Ponadto, po podaniu większych dawek obserwowano działanie uszkadzające jądra u małp i psów. U szczurów obserwowano toksyczny wpływ na rozrodczość, ze zmniejszeniem wielkości i masy miotów oraz przeżywalności nowonarodzonych szczurów po podaniu dawek toksycznych matce. W badaniach tych ekspozycje ustrojowe były kilkakrotnie większe od dawki leczniczej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Suvezen 10 mg + 10 mg:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Powidon 25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910/5 (E464)
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E-171)
Talk (E553)

Suvezen 20 mg + 10 mg:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Powidon 25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910/5 (E464)
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E-171)
Talk (E553)
Żelaza tlenek żółty (E-172)

Suvezen 40 mg + 10 mg:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Powidon 25
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza 2910/5 (E464)
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E-171)
Talk (E553)
Żelaza tlenek czerwony (E-172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 28, 30, 84, 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22277, 22278, 22279

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.02.2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.07.2021

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

09/2021