

Rosulip Plus (Rosuvastatinum, Ezetimibum). Skład i postać: Kapsułki twarde, 1 kapsułka twarda Rosulip Plus 10 mg + 10 mg zawiera 10 mg rozważastatyny i 10 mg ezetimibu. 1 kapsułka twarda Rosulip Plus 20 mg + 10 mg zawiera 20 mg rozważastatyny i 10 mg ezetimibu. **Wskazania:** Produkt leczniczy Rosulip Plus jest wskazywany jako środek uzupełniający dietę w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii w miejsce dotychczasowego leczenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę przy pomocy substancji zawartych w produkcie, podawanych jednocześnie w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, ale w postaci oddzielnych produktów leczniczych. **Dawkowanie i sposób podania:** Do stosowania doustnego. Produkt leczniczy Rosulip Plus należy przyjmować raz dziennie, codziennie o tej samej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Kapsułkę należy połykać w całości i popijać wodą. Rosulip Plus jest wskazywany u dorosłych pacjentów, u których hipercholesterolemia jest odpowiednio kontrolowana przy pomocy oddzielnie podawanych składników produktu leczniczego u w takich samych dawkach, jak dawki zawarte w zalecanym preparacie złożonym. Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia produktem leczniczym Rosulip Plus. **Zalecana dawka dobową:** 1 kapsułka danej mocy, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Rosulip Plus nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Rozpoczęcie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można zacząć stosować złożony produkt leczniczy o odpowiedniej mocy. Produkty lecznicze Rosulip Plus, 10 mg +10 mg i 20 mg + 10 mg nie są odpowiednie do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozważastatyny w dawce 40 mg. Produkt leczniczy Rosulip Plus należy przyjmować albo ≥ 2 h przed, albo ≥ 4 h po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe. **Dzieci i młodzież:** Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rosulip Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono CHPL w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania. **Stosowanie u osób w podeszłym wieku:** U pacjentów > 70 lat zaleca się dawkę początkową 5 mg rozważastatyny. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można zacząć stosować produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy. **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:** Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozważastatyny. Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Do rozpoczęcia leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane pojedyncze składniki podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Stosowanie rozważastatyny u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek jest przeciwwskazane we wszystkich dawkach. **Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:** Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów w skali Childa-Pugha). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Rosulip Plus u pacjentów z umiarkowaną (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (> 9 punktów w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby. Rosulip Plus jest przeciwwskazany u pacjentów z aktywną chorobą wątroby. **Rasa:** U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozważastatynę. U pacjentów pochodzących z Azji zalecana początkowa dawka rozważastatyny wynosi 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Do rozpoczęcia leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych. **Polimorfizmy genetyczne:** Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozważastatynę. U pacjentów, o których wiadomo, że mają takie specyficzne rodzaje polimorfizmów, zalecana jest mniejsza dawka dobową produktu leczniczego Rosulip Plus. **Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii:** Zalecana początkowa dawka rozważastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczęcia terapii. Do rozpoczęcia leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych. **Jednocześnie stosowana terapia:** Rozważastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Rosulip Plus jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie rozważastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i/lub typranawirem). O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, a jeśli to konieczne, należy tymczasowo przerwać terapię produktem leczniczym Rosulip Plus. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Rosulip Plus, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozważastatyny. **Przeciwwskazania:** Produkt leczniczy Rosulip Plus jest przeciwwskazany: u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne (rozważastatynę, ezetimib) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w CHPL w punkcie 6.1.; u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym u pacjentów z niewyjaśnionym trwałym zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem ponad normę aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy; w czasie ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży; u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min); u pacjentów z miopatią; u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Wpływ na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozważastatyną w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach > 20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rhabdomyolizę. Po wprowadzeniu ezetimibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rhabdomyolizy. Rhabdomyolizę opisywano jednak bardzo rzadko przy stosowaniu ezetimibu w monoterapii i bardzo rzadko przy stosowaniu ezetimibu dodatkowo do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rhabdomyolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem kinazy kreatynowej, należy natychmiast odstawić ezetimib, każdą statynę i każdy z leków, o którym wiadomo, że wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rhabdomyolizy. Wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie należy powiedzieć, aby natychmiast zgłaszały wszelkie niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie mięśni. Wpływ na wątrobę: W kontrolowanych badaniach oceniających jednocześnie podawanie leków, u pacjentów otrzymujących ezetimib ze statyną obserwowano stopniowo zwiększanie się aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy ponad górną granicę normy). Zaleca się, aby 3 miesiące po włączeniu leczenia rozważastatyną wykonywać badania czynności wątroby. Jeśli poziom aminotransferaz w surowicy przekracza ponad 3-krotnie górną granicę normy, rozważastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę. U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, przed włączeniem terapii produktem leczniczym Rosulip Plus należy leczyć chorobę podstawową. Z uwagi na nieznany wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetimib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rosulip Plus. Wpływ na nerkę: U pacjentów leczonych większymi dawkami rozważastatyny, w szczególności dawką 40 mg, opisywano białkomoczk wykrywany testem paskowym, głównie pochodzenia kanalikowego, przy czym w większości przypadków był on przejściowy lub sporadyczny. Nie stwierdzano, aby białkomoczk stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek. Oznaczenie kinazy kreatynowej: Nie powinno się oznaczać kinazy kreatynowej (creatinine kinase; CK) po intensywnym wysiłku fizycznym lub gdy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to utrudnić interpretację wyników. Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (> 5 razy ponad górną granicę normy), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badania potwierdzą wyższy poziom CK > 5 razy ponad górną granicę normy, nie należy włączać leku. Kwas fusydowy: Produktu leczniczego Rosulip Plus nie należy stosować w skojarzeniu z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego uważa się za niezbędne, leczenie statyną należy przerwać do czasu zakończenia leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rhabdomyolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących statynę w skojarzeniu z kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5 CHPL). Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął pomocy medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości. Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach (gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń) konieczność podania produktu leczniczego Rosulip Plus w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną. Przed leczeniem: Rosulip Plus, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rhabdomyolizy. Do takich czynników należą: upośledzenie czynności nerek, niedoczynność tarczycy, wrodzone choroby mięśni w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym, przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów, nadużywanie alkoholu, wiek > 70 lat, sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń rozważastatyny w osoczu (patrz punkt 5.2 CHPL), jednoczesne przyjmowanie fibratów. U takich pacjentów należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie kliniczne. Jeśli aktywność CK jest wyjściowo istotnie zwiększona (> 5 razy ponad górną granicę normy), nie należy rozpoczynać leczenia. W czasie leczenia: Należy prosić pacjentów, aby natychmiast zgłaszały niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczać aktywność CK. Terapię należy przerwać, jeśli aktywność CK będzie znacznie zwiększona (> 5 x górna granica normy) lub jeśli objawy ze strony mięśni będą nasilone i będą powodować codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK będzie ≤ 5 x górna granica normy). Nie jest wymagana rutynowa kontrola aktywności CK u pacjentów otrzymujących Rosulip Plus w skojarzeniu z innymi lekami. Rasa: Farmakokinetyczne badania rozważastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej. Inhibitory proteazy: Obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozważastatynę u pacjentów otrzymujących rozważastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężeń lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Rosulip Plus u chorych zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy jak i możliwość zwiększonych stężeń rozważastatyny w osoczu w momencie włączenia i zwiększania dawki rozważastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy o ile nie dawka produktu leczniczego Rosulip Plus nie będzie odpowiednio modyfikowana. Śródmiąższowa choroba płuc: Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w terapii długoterminowej, opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Jej objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, terapię statyną należy przerwać. 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 rozważastatynę 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. Fibraty: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ezetimibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Rosulip Plus w połączeniu z fenofibratem, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego a wymienioną terapię należy przerwać. Leki przeciwzakrzepowe: Jeśli produkt leczniczy Rosulip Plus jest podawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fludionu, należy odpowiednio

monitorować międzynarodowy wskaźnik normalizowany (International Normalised Ratio; INR). Cyklosporyna: Patrz punkt: Przeciwwskazania oraz punkt 4.5. ChPL. Dzieci i młodzież: Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rosulip Plus u dzieci poniżej 18 lat i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej. Choroba wątroby i alkohol: Produkt leczniczy Rosulip Plus należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i/lub mających w wywiadzie chorobę wątroby. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są zwykle łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu reakcji niepożądanych przerywano leczenie u mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną. W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni ezetymib w dawce 10 mg dziennie podawano w monoterapii u 2396 pacjentów, w połączeniu ze statyną u 11308 pacjentów a w połączeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Reakcje niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania objawów niepożądanych była podobna dla ezetymibu i dla placebo. Również częstość przerywania leczenia z powodu objawów niepożądanych była porównywalna dla ezetymibu i placebo. Według dostępnych danych w badaniach klinicznych połączenie rozuwastatyny i ezetymibu stosowano u 1200 pacjentów. Jak podaje opublikowane piśmiennictwo, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem skojarzonym rozuwastatyną i ezetymibem są: zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych, dolegliwości żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni. Są to znane objawy niepożądane tych substancji czynnych. W odniesieniu do objawów niepożądanych nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 5.2 CHPL). Zestawienie zdarzeń niepożądanych: Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uzeregowano w następujący sposób: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznaną (nie można oszacować częstości występowania na podstawie dostępnych danych). Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: Rzadko: trombocytopenia⁵; Częstość nieznaną: trombocytopenia⁵. Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko: reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy⁵; Częstość nieznaną: nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilia i obrzęk naczynioruchowy)⁵. Zaburzenia endokrynologiczne: Często: cukrzyca^{1, 2}. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Niezbyt często: zmniejszenie apetytu³. Zaburzenia psychiczne: Częstość nieznaną: depresja^{2, 5}. Zaburzenia układu nerwowego: Często: bóle głowy^{2, 4}, zawroty głowy²; Niezbyt często: parestezie⁴; Bardzo rzadko: polineuropatia², utrata pamięci²; Częstość nieznaną: neuropatia obwodowa², zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)², zawroty głowy⁵, parestezie⁵. Zaburzenia naczyń: Niezbyt często: uderzenia gorąca², nadciśnienie³. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Niezbyt często: kaszel⁵; Częstość nieznaną: kaszel⁵, duszność^{2, 5}. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: zaparcia², nudności², bóle brzucha^{2, 3}, biegunka², wzdęcia²; Niezbyt często: dyspepsja³, refluks żołądkowo-przełykowy³, nudności³, suchość w ustach⁴, zapalenie żołądka²; Rzadko: zapalenie trzustki²; Częstość nieznaną: biegunka², zapalenie trzustki⁵, zaparcia⁵. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych²; Bardzo rzadko: żółtaczka², zapalenie wątroby²; Częstość nieznaną: zapalenie wątroby⁵, kamica żółciowa⁵, zapalenie pęcherzyka żółciowego⁵. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Niezbyt często: świąd skóry^{2, 4}, wysypka^{2, 4}, pokrzywka^{2, 4}; Częstość nieznaną: zespół Stevensa-Johnsona², rumień wielopostaciowy². Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: bóle mięśni^{2, 4}; Niezbyt często: bóle stawów³, kurcze mięśni³, ból szyi³, ból pleców⁴, osłabienie mięśni³, ból kończyn⁴; Rzadko: mioпатия (w tym zapalenie mięśni)², rhabdomyoliza²; Bardzo rzadko: bóle stawów²; Częstość nieznaną: immunologiczna mioпатия martwicza², zaburzenia ścięgien, czasami powikłane pęknięciem², bóle stawów⁵, bóle mięśni⁵; mioпатия/rhabdomyoliza⁵. Zaburzenia nerek i układu moczowego: Bardzo rzadko: krwiomocz². Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Bardzo rzadko: ginekostasia². Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: osłabienie², zmęczenie³; Niezbyt często: ból w klatce piersiowej³, ból³, osłabienie³, obrzęki obwodowe²; Częstość nieznaną: obrzęki³, osłabienie³. Badania diagnostyczne: Często: zwiększenie aktywności ALAT i/lub AsPAT²; Niezbyt często: zwiększenie aktywności ALAT i/lub AsPAT², zwiększenie aktywności CPK we krwi³, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy³, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby³. ¹Częstość zależeć będzie od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie) – dla rozuwastatyny. ²Profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i bogatego doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu. ³Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) i z częstością większą niż przy stosowaniu placebo (N=1159). ⁴Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu ze statyną (N=11308) i z częstością większą niż przy stosowaniu samej statyny (N=9361). ⁵Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu opisywane po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ te działania niepożądane były identyfikowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń, ich rzeczywista częstość występowania jest nieznana i nie może być oszacowana. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania polekowych reakcji niepożądanych zależy od dawki. Wpływ na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz wykrywany testem pasowym, głównie pochodzenia kanalikowego. Zmianę wyniku badania białka w moczu z nieobecności białka lub obecności ilości śladowych na ++ lub więcej obserwowano u <1% pacjentów w pewnym momencie leczenia dawką 10 mg lub 20 mg i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Niewielkie zwiększenie występowania zmiany wyników z nieobecności białka lub obecności ilości śladowych na + obserwowano przy dawce 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub znika spontanicznie przy dalszym leczeniu. Przegląd dotychczasowych danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek. U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, przy czym dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania krwiomoczu jest niewielka. Wpływ na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a zwłaszcza w dawkach > 20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, mioпатия (w tym zapalenie mięśni) i rzadko rhabdomyolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek. U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności CK; większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca. Jeśli aktywność CK będzie zwiększona (>5 x górna granica normy), leczenie należy przerwać. Wpływ na wątrobę: Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz; większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca. Przy stosowaniu niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane: Zaburzenia seksualne; Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie przy długotrwałej terapii. Częstości zgłaszania rhabdomyolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) są większe przy dawce rozuwastatyny 40 mg. Wyniki badań laboratoryjnych: W kontrolowanych badaniach klinicznych oceniających monoterapię częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i/lub AsPAT ≥ 3 x górna granica normy) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach oceniających terapię skojarzoną częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną i 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z cholestazą i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu terapii lub podczas dalszego leczenia. W badaniach klinicznych CPK ≥ 10 x górna granica normy opisywano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib w porównaniu z 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę i 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie stwierdzano częstszego występowania mioпатii lub rhabdomyolizy w grupie stosującej ezetymib w porównaniu z odpowiednim ramieniem kontrolnym (placebo lub sama statyna). Dzieci i młodzież: Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rosulip Plus u dzieci poniżej 18 lat. Rozuwastatyna: Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej > 10 x górna granica normy i zwiększenie występowania objawów mięśniowych po wysiłku lub większej aktywności fizycznej obserwowano częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa rozuwastatyny był podobny u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi. Ezetymib: Dzieci i młodzież (6-17 lat): W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią (n=138), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AsPAT (≥ 3 x GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano wzrostu CPK (≥ 10 x GGN). Nie zaobserwowano przypadków mioпатii. W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 248) zwiększenie aktywności ALAT i/lub AsPAT (≥ 3 x górna granica normy) obserwowano u 3% (4 pacjentów) w grupie ezetymibu/symwastatyny w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyny; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CPK (≥ 10 x górna granica normy). Nie opisywano przypadków mioпатii. Badanie to nie było skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych. **Zgłaszanie 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: nrd@urpl.gov.pl. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Rosulip Plus 10 mg + 10 mg i Rosulip Plus 20 mg + 10 mg odpowiednio nr 22082 i 22083 wydane przez Prezesa UrzPLWMIIPB. Kategorie dostępności leku: Rp. **Podmiot odpowiedzialny:** EGIS Pharmaceuticals PLC. Dodatkowych informacji o leku udziela: EGIS Polska Sp. z o.o., ul. Komitetu Obrony Robotników 45D, 02-146 Warszawa, tel. +48 22 41 79 200, faks +48 22 41 79 292. www.egis.pl [02.2018]

Lipegis (Ezetimibum). Skład i postać: tabletki, 1 tabletkę zawiera 10 mg ezetymibu. **Wskazania:** Produkt leczniczy Lipegis jest wskazywany Lipegis, stosowany jednocześnie z inhibitorem reduktazy HMG CoA (statyną), jest wskazywany jako terapia wspomagająca dietę u chorych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną) hipercholesterolemią, u których sama statyna nie zapewnia odpowiedniej kontroli stężenia. Lipegis stosowany w monoterapii zaleca się jako środek wspomagający dietę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane bądź lek ten nie jest tolerowany cholesterolu. Lipegis, dołączający do prowadzonej terapii statyną lub włączany jednocześnie ze statyną, jest wskazywany do zmniejszania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i z wywiadem ostrego zespołu wieńcowego. Lipegis stosowany jednocześnie ze statyną, jest wskazywany jako terapia wspomagająca dietę u chorych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (Homozygous Familial Hypercholesterolemia-HoFH). U pacjentów można stosować również inne metody leczenia (np. aferezę LDL). **Dawkowanie i sposób podania:** U pacjentów należy zastosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi i kontynuować ją podczas leczenia produktem Lipegis. Produkt leczniczy Lipegis jest przeznaczony do stosowania doustnego. **Zalecana dawka dobową:** to jedna tabletkę 10 mg leku Lipegis na dobę, podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku, o dowolnej porze dnia. W przypadku stosowania produktu Lipegis w skojarzeniu ze statyną należy stosować zalecaną dawkę początkową lub kontynuować leczenie już ustaloną wyższą dawką danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi stosowania odpowiedniej statyny. **Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i wywiadem ostrego zespołu wieńcowego:** W celu dodatkowego zmniejszenia występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i wywiadem ostrego zespołu wieńcowego Lipegis 10 mg można stosować łącznie ze statyną o udowodnionym korzystnym wpływie na zdarzenia sercowo-naczyniowe. **Jednoczesne stosowanie leków wiążących kwasy żółciowe:** Lipegis należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w podeszłym wieku. **Dzieci i młodzież:** Rozpoczęcie leczenia musi odbywać się pod nadzorem specjalisty. Dzieci i młodzież ≥ 6 . roku życia: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku Lipegis u dzieci od 6. do 17. roku życia. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 CHPL Lipegis, ale sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania nie jest możliwe. W przypadku stosowania leku Lipegis jednocześnie ze statyną należy zapoznać się z informacją dotyczącą dawkowania tej statyny u dzieci. Dzieci w wieku <6 lat: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu u dzieci poniżej 6. roku życia. Dane dane nie są dostępne. **Zaburzenia czynności wątroby:** Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby (od 5 do 6 punktów wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu Lipegis u pacjentów z umiarkowaną (od 7 do 9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężką (>9 punktów wg skali Child-Pugh) niewydolnością wątroby. **Zaburzenia czynności nerek:** Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. **Przeciwwskazania:** Produkt leczniczy Lipegis jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną (ezetymib) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. W przypadku stosowania produktu Lipegis jednocześnie ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danej statyny. Leczenie produktem Lipegis w połączeniu ze statyną jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Stosowanie produktu Lipegis jednocześnie ze statyną jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym

trwałym zwiększeniem stężenia aminotransferaz w surowicy. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** W przypadku stosowania produktu Lipegis w połączeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego leku. **Enzymy wątrobowe:** W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów przyjmujących ezetyminy w skojarzeniu ze statyną, obserwowano zwiększone stężenie aminotransferaz (co najmniej 3-krotnie przekroczone górna granica normy). W przypadku stosowania leku Lipegis w skojarzeniu ze statyną zaleca się przeprowadzenie testów czynnościowych wątroby na początku leczenia, w sposób zgodny z zaleceniami dotyczącymi stosowania statyny. W badaniu IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) 18144 pacjentów z chorobą wieńcową, po przebytych ostrym zespole wieńcowym, zostało losowo rozdzielonych do grupy otrzymującej ezetyminy/symwastatynę 10/40 mg dziennie (n=9067) lub do grupy otrzymującej symwastatynę 40 mg dziennie (n=9077). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania zwiększonej aktywności transaminaz (≥3x górna granica normy) po włączeniu leczenia wyniosła 2,5% w grupie ezetyminy/symwastatyny i 2,3% w grupie symwastatyny. W kontrolowanym badaniu klinicznym, w którym ponad 9000 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zostało losowo rozdzielonych albo do grupy leczącej ezetyminem 10 mg w połączeniu z symwastatyną 20 mg dziennie (n=4650), albo do grupy otrzymującej placebo (n=4620) (mediana okresu obserwacji 4,9 lat) częstość występowania nowych przypadków zwiększenia aktywności transaminaz (>3 razy ponad górna granica normy) wyniosła 0,7% w grupie leczenia skojarzonego ezetyminem i symwastatyną w porównaniu z 0,6% w grupie placebo. **Mięśnie szkieletowe:** Po wprowadzeniu ezetyminy do obrotu odnotowano przypadki wystąpienia miopatii oraz rhabdomyolizy. Większość pacjentów, u których stwierdzono rhabdomyolizę, przyjmowało statynę w skojarzeniu z ezetyminem. Rhabdomyolizę odnotowywano jednak bardzo rzadko w przypadku stosowania ezetyminy w monoterapii, a także podczas stosowania ezetyminy jednocześnie z innymi środkami o znanym działaniu zwiększającym ryzyko jej wystąpienia. Jeżeli istnieje podejrzenie miopatii oparte na objawach ze strony mięśni, bądź jest ona potwierdzona przez wynik badania stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK, ang. creatine phosphokinase), w którym górna granica normy przekroczone jest ponad 10-krotnie, należy natychmiast przerwać leczenie ezetyminem, jakkolwiek statyną oraz innymi środkami stosowanymi jednocześnie z tymi lekami. Podczas rozpoczęcia terapii z zastosowaniem ezetyminy należy poinformować pacjentów o ryzyku wystąpienia miopatii oraz konieczności natychmiastowego zgłaszania jakiegokolwiek niewyjaśnionego bólu mięśni, ich twardości lub osłabienia. W badaniu IMPROVE-IT 18144 pacjentów z chorobą wieńcową, po przebytych ostrym zespole wieńcowym, zostało losowo rozdzielonych do grupy otrzymującej ezetyminy/symwastatynę 10/40 mg dziennie (n=9067) lub do grupy otrzymującej symwastatynę 40 mg dziennie (n=9077). W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, częstość występowania miopatii wyniosła 0,2% w grupie ezetyminy/symwastatyny i 0,1% w grupie symwastatyny, przy czym miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie lub ból mięśni ze zwiększeniem stężenia CK w surowicy ≥10 razy ponad górna granica normy lub jako stwierdzenie w 2 kolejnych pomiarach zwiększenia stężenia CK ≥ 5 i <10 razy ponad górna granica normy. Częstość występowania rhabdomyolizy wyniosła 0,1% w grupie ezetyminy/symwastatyny i 0,2% w grupie symwastatyny, przy czym rhabdomyolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie lub ból mięśni ze zwiększeniem stężenia CK ≥10 razy ponad górna granica normy i cechami uszkodzenia nerek, zwiększenie stężenia CK w 2 kolejnych pomiarach ≥5 razy i <10 razy ponad górna granica normy z cechami uszkodzenia nerek lub zwiększenie stężenia CK ≥10 000 j.m./l bez cech uszkodzenia nerek. **Zaburzenia czynności wątroby:** Brak danych dotyczących skutków zwiększonej ekspozycji na ezetyminy u osób z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania ezetyminy w tej grupie pacjentów. **Dzieci i młodzież:** Skuteczność i bezpieczeństwo ezetyminy u pacjentów w wieku od 6 do 10 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną oceniono w 12-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym. W tej grupie wiekowej nie badano efektów stosowania ezetyminy w okresach dłuższych niż 12 tygodni. Nie badano ezetyminy u pacjentów poniżej 6. roku życia. Skuteczność i bezpieczeństwo ezetyminy podawanego jednocześnie z symwastatyną u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku od 10 do 17 lat oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym obejmującym dojrzewających chłopców (faza II lub wyższa wg Tanner) i dziewczynki będące co najmniej rok po pierwszej miesiączce. W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu klinicznym nie stwierdzono wykrywalnego wpływu leku na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dojrzewających chłopców i dziewcząt ani żadnego wpływu na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt. Nie badano jednak wpływu ezetyminy na wzrost i dojrzewanie płciowe w okresie leczenia > 33 tygodni. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności ezetyminy podawanego jednocześnie z symwastatyną w dawkach powyżej 40 mg dziennie u młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności ezetyminy podawanego jednocześnie z symwastatyną u pacjentów pediatrycznych w wieku <10 lat. Nie badano czy długotrwałe leczenie ezetyminem pacjentów poniżej 17 roku życia wpływa na redukcję chorobowości i śmiertelności w wieku dorosłym. **Fibraty:** Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności działania ezetyminy stosowanego jednocześnie z fibratami. Jeżeli u pacjentów przyjmujących Lipegis i fenofibrat istnieje podejrzenie kamicy żółciowej, zalecane jest przeprowadzenie badań pęcherzyka żółciowego oraz przerwanie leczenia. **Cyklosporyna:** Należy zachować ostrożność na początku stosowania preparatu Lipegis u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących Lipegis oraz cyklosporynę. **Leki przeciwzakrzepowe:** W przypadku stosowania produktu Lipegis jednocześnie z warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluidionem, zaleca się monitorowanie wartości Międzynarodowego Współczynnika Normalizowanego (INR). **Działania niepożądane:** W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni, 2396 pacjentom podawano ezetyminy w dawce 10 mg na dobę w monoterapii lub w połączeniu ze statyną 11 308 pacjentom oraz 185 pacjentom w połączeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupach pacjentów przyjmujących ezetyminy i w grupach przyjmujących placebo. Podobnie, liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetyminy i placebo. **Ezetyminy stosowane w monoterapii lub w połączeniu ze statyną:** Niżej wymienione działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych ezetyminem (N = 2396) z częstością większą niż podczas stosowania placebo (N = 1159) jak również u pacjentów leczonych ezetyminem w połączeniu ze statyną (N = 11308) z częstością większą niż podczas stosowania samej statyny (N = 9361). Po wprowadzeniu do obrotu informacje na temat reakcji niepożądanych uzyskiwano z doniesień dotyczących stosowania samego ezetyminy lub ezetyminy w połączeniu ze statyną. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznaną (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych). **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:** Niezbyt często: Zmniejszony apetyt; **Zaburzenia naczyniowe:** Niezbyt często: Uderzenia gorąca, nadciśnienie; **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Niezbyt często: Kaszel; **Zaburzenia żołądka i jelit:** Często: Bóle brzucha, biegunka, wzdęcia; Niezbyt często: Dyspepsja, refluks żołądkowo-przełykowy, nudności; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Niezbyt często: Bóle stawów, skurcze mięśni, bóle szyi; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Często: Zmęczenie; Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, ból; **Badania diagnostyczne:** Niezbyt często: zwiększenie aktywności ALAT i/lub ASPAT, zwiększenie aktywności CPK we krwi, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby. **Dodatkowe działania niepożądane podczas stosowania ezetyminy łącznie ze statyną:** **Zaburzenia układu nerwowego:** Często: Bóle głowy; Niezbyt często: Parestezje; **Zaburzenia żołądka i jelit:** Niezbyt często: Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Niezbyt często: Świąd, wysypka, pokrzywka; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Często: Bóle mięśni; Niezbyt często: Bóle pleców, osłabienie mięśni, ból kończyn; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Niezbyt często: Osłabienie, obrzęki obwodowe; **Badania diagnostyczne:** Często: Wzrost ALAT i/lub ASPAT; **Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu (z lub bez statyny):** **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** Nieznana: Trombocytopenia; **Zaburzenia układu immunologicznego:** Nieznana: Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafaksja i obrzęk naczynioruchowy; **Zaburzenia psychiczne:** Nieznana: Depresja; **Zaburzenia układu nerwowego:** Nieznana: Zawroty głowy, parestezje; **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** Nieznana: Dusznność; **Zaburzenia żołądka i jelit:** Nieznana: zapalenie trzustki, zaparcia; **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Nieznana: Zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego; **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Nieznana: Rumień wielopostaciowy; **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:** Nieznana: bóle mięśni, miopatia/rhabdomyolizy; **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Nieznana: Osłabienie. **Stosowanie ezetyminy w połączeniu z fenofibratem:** **Zaburzenia żołądka i jelit:** ból brzucha (często). W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, przeprowadzonym u pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, 625 pacjentów leczonych było przez okres do 12 tygodni, a 576 pacjentów do 1 roku. Spośród pacjentów otrzymujących ezetyminy w połączeniu z fenofibratem, 172 ukończyło leczenie trwające 12 tygodni, zaś 230 (w tym 109 otrzymujących ezetyminy w monoterapii w ciągu pierwszych 12 tygodni) ukończyło leczenie trwające 1 rok. Badanie nie miało na celu porównania badanych grup pod względem występowania rzadkich działań niepożądanych. Wskaźniki występowania (przedział ufności 95%) klinicznie istotnego zwiększenia (>3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, kolejno) aminotransferaz w surowicy wynosiły 4,5% (1,9; 8,8) oraz 2,7% (1,2; 5,4), odpowiednio dla fenofibratu w monoterapii oraz ezetyminy w skojarzeniu z fenofibratem, w dawkach dostosowanych do odpowiedzi na leczenie. Częstość cholelityktemii wyniosła 0,6% (0,0; 3,1) oraz 1,7% (0,6; 4,0), odpowiednio dla fenofibratu w monoterapii oraz ezetyminy w połączeniu z fenofibratem. **Dzieci i młodzież (od 6 do 17 lat):** W badaniu obejmującym pacjentów pediatrycznych (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i nierodzinną (n=138) zwiększenie aktywności ALAT i/lub ASPAT (≥3 x górna granica normy) obserwowano u 1,1% (1 pacjent) pacjentów leczonych ezetyminem w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie stwierdzano zwiększenia aktywności CPK (≥10 x górna granica normy). Nie opisano przypadków miopatii. W oddzielnym badaniu obejmującym młodocianych pacjentów (od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248) wzrost ALAT i/lub ASPAT (≥3 x górna granica normy) obserwowano u 3% (4 pacjentów) w grupie ezetyminy/symwastatyny w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; w odniesieniu do wzrostu CPK (≥10 x górna granica normy) analogiczne odsetki wynosiły odpowiednio 2% i 0%. Nie odnotowano żadnego przypadku miopatii. Badania te nie były zaplanowane do porównania rzadkich reakcji niepożądanych. **Pacjenci z chorobą wieńcową i wywiadem ostrego zespołu wieńcowego:** W badaniu IMPROVE-IT z udziałem 18144 pacjentów leczonych albo ezetyminem/symwastatyną 10/40 mg (n=9067); u 6% z nich dawkę ezetyminy/symwastatyny zwiększono do 10/80 mg), albo symwastatyną 40 mg (n=9077); u 27% dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg) profile bezpieczeństwa leków w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,0 lat, były podobne. Częstość odstawiania leku z powodu zdarzeń niepożądanych wyniosła 10,6% w grupie leczącej ezetyminem/symwastatyną i 10,1% w grupie leczącej symwastatyną. Częstość występowania miopatii wyniosła 0,2% w przypadku ezetyminy/symwastatyny i 0,1% w przypadku symwastatyny, przy czym miopatię zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie lub ból mięśni ze zwiększeniem stężenia CK w surowicy ≥10 razy ponad górna granica normy lub jako stwierdzenie w 2 kolejnych pomiarach zwiększenia stężenia CK ≥ 5 i <10 razy ponad górna granica normy. Częstość występowania rhabdomyolizy wyniosła 0,1% w grupie ezetyminy/symwastatyny i 0,2% w grupie symwastatyny, przy czym rhabdomyolizę zdefiniowano jako niewyjaśnione osłabienie lub ból mięśni ze zwiększeniem stężenia CK ≥10 razy ponad górna granica normy i cechami uszkodzenia nerek, zwiększenie stężenia CK w 2 kolejnych pomiarach ≥5 razy i <10 razy ponad górna granica normy z cechami uszkodzenia nerek lub zwiększenie stężenia CK ≥10 000 j.m./l bez cech uszkodzenia nerek. Częstość występowania zwiększonej aktywności transaminaz po włączeniu leczenia (≥3 razy ponad górna granica normy) wyniosła 2,5% w grupie ezetyminy/symwastatyny i 2,3% w grupie symwastatyny. Objawy niepożądane związane z pęcherzykiem żółciowym zgłaszało 3,1% pacjentów przydzielonych do leczenia ezetyminem/symwastatyną i 3,5% pacjentów przydzielonych do leczenia symwastatyną. Częstość hospitalizacji związanej z cholelityktemią wyniosła 1,5% w obu grupach badania. Nowotwór (zdefiniowany jako każdy nowy przypadek nowotworu złośliwego) zdiagnozowano w trakcie badania odpowiednio u 9,4% i 9,5% pacjentów. **Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek:** W badaniu Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (patrz punkt 5.1) obejmującym ponad 9000 pacjentów otrzymujących codziennie albo preparat złożony zawierający 10 mg ezetyminy i 20 mg symwastatyny (n=4650), albo placebo (n=4620) profile bezpieczeństwa były porównywalne w okresie obserwacji o medianie 4,9 lat. W badaniu tym rejestrowano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane i przypadki przerywania leczenia z powodu jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych. Wskaźniki przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były porównywalne (10,4% u pacjentów leczonych ezetyminem w skojarzeniu z symwastatyną, 9,8% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii/rhabdomyolizy wyniosła 0,2% u pacjentów leczonych ezetyminem w skojarzeniu z symwastatyną i 0,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Do zwiększenia aktywności transaminaz (>3 x górna granica normy) doszło u 0,7% pacjentów leczonych ezetyminem w połączeniu z symwastatyną w porównaniu z 0,6% pacjentów otrzymujących placebo. W tym badaniu nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia częstości występowania określonych wcześniej zdarzeń niepożądanych, takich jak nowotwory (9,4% w grupie ezetyminy z symwastatyną, 9,5% w grupie placebo), zapalenie wątroby, cholelityktemia lub powikłania kamicy żółciowej czy zapalenie trzustki. **Wpływ na wyniki badań diagnostycznych:** W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których ezetyminy stosowano w monoterapii, częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aminotransferaz w surowicy (ALAT i/lub AspAT ≥3 razy powyżej górnego zakresu wartości prawidłowych, kolejno) była zbliżona w grupach pacjentów przyjmujących

ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których produkty lecznicze stosowano w skojarzeniu, wzrost aminotransferaz w surowicy wystąpił u 1,3% pacjentów w grupie przyjmującej ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% pacjentów w grupie przyjmującej wyłącznie statynę. Zwiększenia aktywności enzymów przebiegało zwykle bez objawów, nie było związane z cholestazą i powracało do początkowych wartości po zakończeniu leczenia lub w trakcie jego trwania. W badaniach klinicznych obserwowano ponad 10-krotne zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CPK) w stosunku do górnej granicy wartości prawidłowych u 4 z 1 674 (0,2%) pacjentów przyjmujących ezetymib w monoterapii w porównaniu z 1 z 786 (0,1%) pacjentów przyjmujących placebo, a także u 1 z 917 (0,1%) pacjentów przyjmujących ezetymib w połączeniu ze statyną w porównaniu z 4 z 929 (0,4%) pacjentów przyjmujących statynę w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z grupą kontrolną (pacjenci przyjmujący placebo lub statynę w monoterapii). Zgłaszanie 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 Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 20385, wydane przez Prezesa URPLWMPB. Kategoria dostępności leku: Rp. Cena urzędowa detaliczna: Lipegis 10 mg x 30 tabl. wynosi: 28,77 zł. Wysokość dopłaty dla pacjenta wynosi: 8,63 zł. **Podmiot odpowiedzialny:** EGIS Pharmaceuticals PLC. Dodatkowych informacji o leku udziela: EGIS Polska Sp. z o.o., ul. Komitetu Obrony Robotników 45D, 02-146 Warszawa, tel. +48 22 41 79 200, faks +48 22 41 79 292. www.egis.pl [07.2019].