

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Romazic Plus 5 mg/10 mg film-coated tablets

Ромазик Плюс 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Romazic Plus 10 mg/10 mg film-coated tablets

Ромазик Плюс 20 mg/10 mg филмирани таблетки
Romazic Plus 20 mg/10 mg film-coated tablets

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки
Romazic Plus 40 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250171/8/93/99
Разрешение №	68690-3 28-04-2025
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (as rosuvastatin calcium) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Ромазик Плюс 10 mg/10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin) като розувастатин калций (as rosuvastatin calcium) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Ромазик Плюс 20 mg/10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin) (as rosuvastatin calcium) като розувастатин калций и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (rosuvastatin) (as rosuvastatin calcium) като розувастатин калций и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие:

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 190,47 mg безводна лактоза.

Ромазик Плюс 10 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 190,47 mg безводна лактоза.

Ромазик Плюс 20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 190,47 mg безводна лактоза.

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 195,26 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg са светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 10 mm и гравирани с "EL 5" от едната страна.

Ромазик Плюс 10 mg/10 mg са бежови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 10 mm и гравирани с "EL 4" от едната страна.

Ромазик Плюс 20 mg/10 mg са жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 10 mm и гравирани с "EL 3" от едната страна.

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 10 mm и гравирани с "EL 2" от едната страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Първична хиперхолестеролемия

Ромазик Плюс е показан за заместителна терапия в допълнение към диетата при възрастни, при които хиперхолестеролемия е адекватно контролирана с отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както в комбинацията, но като отделни продукти.

Профилактика на сърдечносъдови инциденти

Ромазик Плюс е показан за намаляване на риска от сърдечносъдови събития като заместителна терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са се повлияли в достатъчна степен от отделните вещества, прилагани едновременно в същите дози, както в комбинацията, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да спазва подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с Ромазик Плюс.

Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

Ромазик Плюс не е подходящ за начална терапия. Започване на лечението или адаптирането на дозата, при необходимост трябва да се извършват само с еднокомпонентните продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация.

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg филмирани таблетки не са подходящи за лечение при пациенти, при които се налага употреба на доза розувастатин от 40 mg.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчните киселини

Ромазик Плюс трябва да се приема или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след прилагането на секвестрант на жлъчна киселина (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ромазик Плюс при деца на възраст под 18 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, като препоръка за дозировка не може да се направи.

Старческа възраст

Препоръчителната начална доза при пациенти > 70 годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4).

Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. Започване на лечението или адаптирането на дозата, при необходимост трябва да се извършват само с еднокомпонентните продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

При пациенти с умерено увреждане препоръчителната начална доза е 5 mg на бъбречната функция (креатининов клирънс < 60 ml/min).

Дозата от 40 mg/10 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане.

Употребата на Ромазик Плюс при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане



Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (резултати 5 до 6 по скалата на Child-Pugh). Не се препоръчва лечение с Ромазик Плюс при пациенти с умерено изразена (степен 7 до 9 по скалата на Child-Pugh) или тежко изразена (степен > 9 по скалата на Child-Pugh) чернодробна дисфункция (вж. точки 4.4 и 5.2). Ромазик Плюс е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса

При пациенти от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза на розувастатин при пациенти от азиатски произход е 5 mg.

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки е противопоказан при тези пациенти (вж. точки 4.3 и 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че специфични типове на генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат специфичен тип генетичен полиморфизъм, се препоръчва по-ниска доза Ромазик Плюс.

Дозирание при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин (вж. точка 4.4).

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Ромазик Плюс е приложен едновременно с някои лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената му концентрация поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир и атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вижте точки 4.4. и 4.5).

Когато е възможно трябва да се обсъди алтернативно лечение и ако е необходимо, да се прекрати временно лечението с Ромазик Плюс. В случаи, когато едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от едновременното лечение и дозирането на розувастатин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Ромазик Плюс трябва да се приема всеки ден по едно и също време на деня, със или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода.

4.3 Противопоказания

Ромазик Плюс е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към розувастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза три пъти над горната референтна граница (ULN) (вж. точка 4.4)
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни средства (вж. точка 4.6)
- при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 5.2)
- при пациенти с миопатия (вж. точка 4.4)
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.5)



- При пациенти, получаващи съпътстваща комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза.

Такива фактори са:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за проява на мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива на розувастатин
- пациенти с азиатски произход
- съпътстващо приложение на фибрати (вижте точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Ромазик Плюс трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Ромазик Плюс, лечението с Ромазик Плюс не трябва никога да се подновява при този пациент.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Съобщавани са ефекти върху скелетната мускулатура в това число миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза при приложение на всички дозови режими с розувастатин, особено при дози над 20 mg. От постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза.

Рабдомиолиза, е съобщавана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при употреба на езетимиб в комбинация с други лекарства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако въз основа на мускулни симптоми има съмнение за миопатия или миопатията е потвърдена чрез нива на креатинин фосфокиназата, употребата на езетимиб, на всеки статин, и на всяко друго лекарство, свързано с повишен риск от рабдомиолиза, което пациентът едновременно приема, трябва веднага да се прекрати. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани да съобщават веднага за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вж. точка 4.8).

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на рабдомиолиза, свързана с розувастатин по време на постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Ромазик Плюс трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Ефекти върху черния дроб

В контролирани проучвания при пациенти, които приемат едновременно езетимиб и статин, е наблюдавано последователно повишение на трансаминазите ($\geq 3X$ над горната граница на нормата [upper limit of normal, ULN]). Докладваните нива на сериозно повишаване на чернодробните трансаминази при постмаркетингова употреба са по-високи при дозировка от 40 mg.



Препоръчително е да се направят изследвания за оценка на функцията на черния дроб 3 месеца след започване на лечението. Розувастатин трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена, ако нивото на серумните трансминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Ромазик Плюс.

Тъй като не са известни ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, употребата на Ромазик Плюс не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти и с предимно тубулен произход, която в повечето случаи е с преходен или интермитентен характер. Няма данни дали протеинурията има прогностичен характер за остро или прогресиращо бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

Докладваната честота на сериозни бъбречни увреждания при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Трябва да се прави и оценка на бъбречната функция (поне на всеки 3 месеца) по време на рутинното проследяване на пациенти, лекувани с доза 40 mg.

Изследване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличие на друга правдоподобна причина за увеличение на СК, която може да затрудни интерпретацията на резултата.

Ако нивото на СК е значително повишено на изходно ниво (> 5 пъти над горната референтна граница), трябва да се извърши повторно изследване за потвърждаване в рамките на 5-7 дни. Ако се потвърди изходното ниво на СК > 5 пъти над ULN, лечението не трябва да се започва.

Преди лечението

Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Ромазик Плюс трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- увреждане на бъбречната функция
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване
- анамнеза за проява на мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- възраст над 70 години
- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- съпътстващо приложение на фибрати.

При такива пациенти рискът от лечението трябва да се съобрази с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти над горната референтна граница), лечението не трябва да започва.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за появата на необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се изследва нивото на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти над ULN) или мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт по време на обичайната активност (дори нивото на СК да е \leq 5 пъти над ULN). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за възобновяване на лечението с розувастатин или с алтернативен инхибитор на



HMG-CoA редуктазата, прилаган под наблюдение в най-ниска доза. Рутинното мониториране на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Много рядко има съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично със слабост на проксималната мускулатура и повишена серумна креатининкиназа, което продължава въпреки прекратяване на лечението със статин.

По време на клиничните изпитвания при малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение не са получени данни за увеличаване на ефектите върху скелетната мускулатура. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включващи гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от появата на миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това комбинацията между Ромазик Плюс и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Ромазик Плюс с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При доза от 40 mg розувастатин, съпътстващото лечение с фибрати е противопоказано (вж. точки 4.3, 4.5 и 4.8).

Ромазик Плюс не трябва да се употребява при пациенти с остри, сериозни състояния, показателни за миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Фузидова киселина

Ромазик Плюс не трябва да се прилага едновременно с продукти съдържащи фузидова киселина за системно приложение или в 7-дневен период след спирането му. При пациенти, при които използване на фузидова киселина за системно приложение е абсолютно необходимо, лечението със статини трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (вкл. някои фатални) при пациенти, получаващи в комбинация фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ веднага, ако почувстват симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статин може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно прилагане на Ромазик Плюс и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки отделен случай и под строго лекарско наблюдение.

Раса

При пациенти от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция, в сравнение с тези от кавказка раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при лица, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори, в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от понижаване на серумните липиди чрез употреба на Ромазик Плюс при пациенти с ХИВ, приемащи протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва лечение и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата розувастатин не се адаптира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест



Съобщени са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при прием на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Признаците могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, отслабване на тегло и фебрилитет). При подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да бъде преустановено.

Захарен диабет

Някои данни предполагат, че групата на статините повишава кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитието на диабет може да доведат до ниво на хипергликемия, изискващо предприемането на подходящи мерки. Този риск, обаче, се компенсира от намаляването на съдовия риск при статините, поради което не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните препоръки.

В проучването JUPITER, съобщаваната обща честота на захарен диабет е била 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени (вж. по-горе и точки 4.3 и 4.5).

Ако се подозира холелитиаза при пациент, приемащ Ромазик Плюс и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и прекратяване на терапията (вж. точки 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти

Ако Ромазик Плюс се добавя към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, трябва да се проследява подходящо международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) (вж. точка 4.5).

Циклоспорин: (вж. точки 4.3 и 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на розувастатин/езетимиб при пациенти на възраст под 18 години не са установени, поради което употребата не се препоръчва в тази възрастова група.

Чернодробно заболяване и алкохол

Ромазик Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират прекомерно количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Лактоза

Ромазик Плюс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказани комбинации

Циклоспорин: При съпътстващо приложение на розувастатин и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3). Съпътстващото приложение не е повлияло плазмените



концентрации на циклоспорин. Ромазик Плюс е противопоказан при пациенти, едновременно получаващи циклоспорин (вж. точка 4.3).

В проучване на осем пациенти с бъбречна трансплантация, с креатининов клирънс над 50ml/min при стабилна доза циклоспорин, единична доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон от 2,3 до 7,9 пъти) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация от друго проучване (n=17), която получава само езетимиб. В друго проучване пациент с бъбречна трансплантация, с тежко бъбречно увреждане, който получава циклоспорин и множество други лекарства, показва 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб в сравнение със съпътстващите контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при 12 здрави лица дневното приложение на езетимиб 20 mg в продължение на 8 дни с единична доза от 100 mg циклоспорин в Ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон от 10%-но намаление до 51%-но увеличение) в сравнение с единична доза от 100 mg циклоспорин, прилаган самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта на едновременно прилагания езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация.

Непрепоръчителни комбинации

Протеазни инхибитори: Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблицата в точка 4.5). Например едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) по време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително трикратно и седемкратно нарастване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата розувастатин, въз основа на очакваното повишение на експозицията му (вж. точки 4.2, 4.4 и Таблицата в точка 4.5).

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително на транспортера на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и Таблицата в точка 4.5).

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти: Съпътстващото приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данни от фармакокинетични проучвания за специфични лекарствени взаимодействия, не се очаква взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия.

Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози (в дози > или равни на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от появата на миопатия при комбиниране с инхибитори на HMG-CoA (хидроксиметил-глутарил-коензим А) редуктазата, вероятно поради факта, че те могат да предизвикат появата на миопатия и при монотерапия.

При пациенти, които приемат фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). ако при пациенти, които приемат езетимиб и фенофибрат има съмнение за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общите концентрации на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Едновременното приложение на езетимиб с фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания при животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния сок на жлъчния мехур, но не при всички видове (вж.



точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg е противопоказан при съпътстващо лечение с фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4).

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при едновременното прилагане на фузидова киселина (системно) и статини. Механизмът на това взаимодействие (бил той фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) не е известен досега. Има съобщения за рабдомиолиза (включително фатална) при пациенти, които са получавали тази комбинация. Ако системно лечение с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се прекрати, докато продължава лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Други взаимодействия

Антиациди: Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатина с около 50%. Този ефект намалява, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Едновременното приложение на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не повлиява бионаличността му. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Еритромицин: Съпътстващата употреба на розувастатин и еритромицин е довела до намаляване с 20% на AUC и с 30% на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приемането на еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултати от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това розувастатин е лош субстрат на тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медириания метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклиничните проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира ензимите на цитохром P450, които метаболизират лекарствата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

Антагонисти на витамин К: Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни случаи се препоръчва мониториране на INR.

Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва съществено влияние върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване, проведено при дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено международното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавян към варфарин и флуиндион. Ако Ромазик Плюс се добавя към варфарин, към друг кумаринов антикоагулант или към флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).



Перорални контрацептиви/хормонзаместителна терапия: Съпътстващата употреба на розувастатин и перорални контрацептиви е довела до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат розувастатин и хормонзаместителна терапия. Ето защо взаимодействието, описано по-горе не може да бъде изключено. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана при жени по време на клинични изпитвания и е понасяна добре.

В клиничните проучвания на лекарствени взаимодействия езетимиб не оказва влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Колестирамин: Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб и езетимиб-глюкоронид) с приблизително 55%. Постепенното понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на езетимиб към колестирамин, може да бъде намалено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Тикагрелор: Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, повишавайки риска от натрупване на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи съпътстващата употреба на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишаване на нивото на СРК и рабдомиолиза.

Други лекарствени продукти: Въз основа на данните от специфични проучвания за измерване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин. В клиничните проучвания на взаимодействия езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, толбутамид или мидазолам, при едновременното им приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата розувастатин (вж. също Таблицата по-долу): Когато е необходимо розувастатин да се прилага заедно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията му, дозите на розувастатин трябва да се коригират. Започва се с доза 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши тази на 40 mg дневна доза от розувастатин, приеман без взаимодействащи лекарствени продукти, например, доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9-пъти повишение), и доза 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир/ритонавир (3,1-пъти повишение).

Ефект на едновременно прилаган лекарствен продукт върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни	10 mg еднократна доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg еднократна доза	3,1 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg еднократна доза	1,9 пъти ↑



Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg еднократна доза	1,6 пъти ↑
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg еднократна доза	1,4 пъти ↑**
Фосампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти дневно, 5 дни	10 mg еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg еднократна доза	47% ↓
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg еднократна доза	3,8 пъти ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg еднократна доза	2,8 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg еднократна доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg еднократна доза	2,6 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg еднократна доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
<p>* Данните, посочени като x пъти промяна, представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика, отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин.</p> <p>Повишаването е посочено като "↑", без промяна като "↔", понижението като "↓".</p> <p>** Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин. Таблицата представя най-значимото съотношение.</p> <p>OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно</p>		

Комбинацията не е подходяща за начална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с еднокомпонентните продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация.



Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ромазик Плюс е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Бременност

Розувастатин:

Тъй като холестеролът и другите продукти на холестероловата биосинтезата са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимствата от лечение по време на бременност. Проучванията при животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечението с това лекарство, приемът трябва да бъде преустановен незабавно.

Езетимиб:

Липсват клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб при монотерапия не показват данни за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембрио-феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Розувастатин: Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства в кърмата. Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето.

Езетимиб: проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се отделя в майчиното мляко. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата при хора.

Фертилитет

Липсват данни от клинични изпитвания за ефектите на езетимиб или розувастатин върху фертилитета при хора. Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ромазик Плюс не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Не са провеждани проучвания за установяване на влиянието на розувастатин/езетимиб върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при розувастатин обикновено са леки и преходни. В контролирани клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици езетимиб в доза 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2396 пациента, или със статин при 11308 пациента, или с фенофибрат при 185 пациента. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни.



Общата честота на нежелани реакции е сходна между езетимиб и плацебо. По същия начин, степента на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана съобразно следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения ²		Тромбоцитопения ⁵
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем ²		Реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем) ⁵
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ^{1,2}				
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит ³			
Психични нарушения					Депресия ^{2,5}
Нарушения на нервната система	Главоболие ^{2,4} , Замаяност ²	Парестезия ⁴		Полиневропатия ² , загуба на памет ²	Периферна невропатия ² Нарушения на съня (включително инсомния и кошмари) ² , замаяност ⁵ , парестезия ⁵ , Миастения гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Съдови нарушения		Горещи вълни ³ , хипертония ³			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица ³			Кашлица ² , Диспнея ^{2,5}
Стомашно-чревни нарушения	Констипация ² Гадене ² Абдоминална болка ^{2,3} , диария ³ , флатуленция ³	Диспепсия ³ , гастроезофагеална рефлуксна болест ³ , сухота в устата ⁴ , гастрит ⁴	Панкреатит ²		Диария ² , панкреатит ⁵ , констипация ⁵



Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази ²	Жълтеница ² , Хепатит ²	Хепатит ⁵ , холелитиаза ⁵ , холецистит ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус ^{2,4} , Обрив ^{2,4} , Уртикария ^{2,4}			Синдром на Stevens-Johnson ² , еритема мултиформе ⁵ Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия ^{2,4}	Артралгия ³ , мускулни спазми ³ , болка в шията ³ , болка в гърба ⁴ , мускулна слабост ⁴ , болка в крайниците ⁴	Миопатия (включително миозит) ² , рабдомиолиза ² , Лупус-подобен синдром ² Разкъсване на мускулите ²	Артралгия ²	Артралгия ⁵ , Имуномедирана некротизираща миопатия ² Нарушения в сухожилията, понякога усложнени с руптури ² , миалгия ⁵ , миопатия/рабдомиолиза ⁵ (вж. точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия ²	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия ²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения ² , умора ³	Болка в гърдите ³ , астения ⁴ , периферен оток ⁴			Оток ² , астения ⁵
Изследвания	Повишени АЛАТ и/или АСАТ ⁴	Повишени АЛАТ и/или АСАТ ⁴ , повишено ниво на СРК в кръвта ³ , Повишено ниво на гама-глутамил трансфераза ³ , абнормени чернодробни функционални изследвания ³			

¹ Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

² Профил на нежеланите реакции на розувастатин въз основа на данните от клинични проучвания и широкия постмаркетингов опит

³ Монотерапия с езетимиб. При пациенти лекувани с езетимиб (N=2396), са били наблюдавани нежелани реакции с по-висока честота, отколкото при плацебо (N=1159).



4 Езетимиб, едновременно приложен със статини. При пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин (N=11308), са наблюдавани нежелани реакции с по-висока честота, отколкото при самостоятелно приложен статин (N=9361).

5 Допълнителни нежелани реакции за езетимиб, съобщени от постмаркетинговия опит. Тъй като тези нежелани реакции са установени от спонтанни съобщения, тяхната истинка честота не е известна и не може да бъде оценена.

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, появата на нежелани лекарствени реакции изглежда е дозозависима.

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана установена с тест-лентички протеинурия, която е с предимно тубулен произход. При < 1% от пациентите, приемащи 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg розувастатин са наблюдавани промени на количеството протеин в урината от отрицателен резултат или следи, към ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза от 20 mg.

В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит, до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Въздействия върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (вкл. миозит) и рядко – рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с всички дози на розувастатин, особено с дози над 20 mg.

Дозо-зависимо повишаване на стойностите на СК, вследствие на увеличаване на дозата, е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето от случаите са леки, безсимптомни и преходни. Ако нивото на СК се повиши (> 5 пъти над горната граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансаминазите, свързано с дозировката е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето от случаите са леки, безсимптомни и преходни.

При употребата на някои статини са съобщавани следните нежелани реакции:

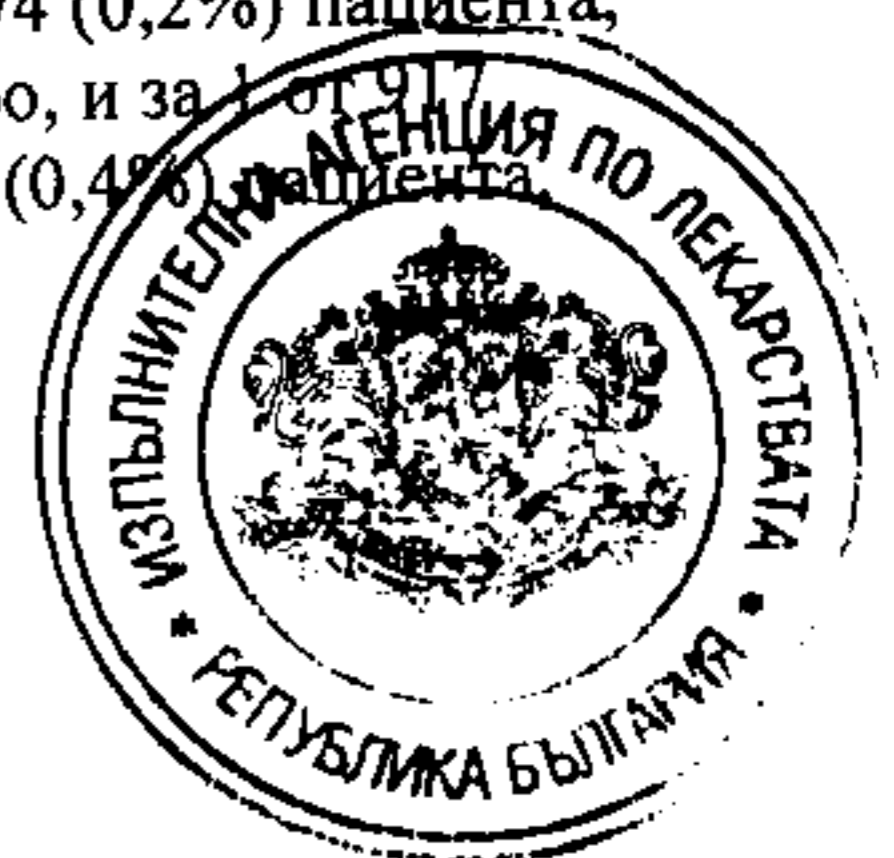
- Сексуална дисфункция
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Съобщената честота на рабдомиолиза, сериозни събития, свързани с увреждане на бъбречната функция и сериозни събития, свързани с увреждане на чернодробната функция (състоящи се предимно в увеличени трансаминази), са по-високи при дозата от 40 mg розувастатин.

Лабораторни стойности

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST ≥ 3 X ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременно приложение, честотата е 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин, и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са безсимптомни, не са свързани с холестаза, и се връщат до норма след прекратяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания е съобщена креатинкиназата >10x ULN при 4 от 1674 (0,2%) пациента, приемали само езетимиб, спрямо 1 от 786 (0,1%) пациента, приемали плацебо, и за 1 от 917 (0,1%) пациента, приемали едновременно езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациента.



приемали само статин. Честотата на миопатия или рабдомиолиза, свързана с езетимиб, не е висока в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Ромазик Плюс при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1).

Розувастатин: Повишаване на креатинкиназата $>10 \times \text{ULN}$ и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване на деца и юноши в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В други аспекти, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастни.

Езетимиб: В проучване, включващо пациенти в юношеска възраст (от 10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n=248$), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, последователно) при 3% от пациентите (4 пациента) на терапия с езетимиб/симвастатин, в сравнение с 2% (2 пациента) от групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2-ма пациента) и 0% за повишаване на СРК ($>10 \times \text{ULN}$). Не се съобщава за миопатия.

В проучване, което включва педиатрични пациенти (от 6 до 10-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n=138$), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на лечение с езетимиб, в сравнение с 0% в групата с плацебо. Не се наблюдава повишаване на СРК ($\geq 3 \times \text{ULN}$). Не се съобщава за случаи на миопатия.

Тези проучвания не са подходящи за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране трябва да се прилагат симптоматично и поддържащи мерки.

Езетимиб

В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg/ден при 15 здрави индивиди в продължение на до 14 дни или 40 mg/ден при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия в продължение на до 56 дни, като цяло, е добре понесено. При животни не е наблюдавана токсичност след единични перорални дози от 5000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3000 mg/kg при кучета.

Съобщени са няколко случая на предозиране с езетимиб. Повечето не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани прояви не са сериозни.

Розувастатин

Трябва да се проследява чернодробната функция и нивата на СК. Хемодиализата е малко вероятно да бъде от полза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидомодифициращи средства; комбинация от различни липидомодифициращи средства
АТС код: C10BA06

Механизъм на действие

Ромазик Плюс съдържа езетимиб и розувастатин, две понижаващи липидите вещества с допълващи се механизми на действие. Ромазик Плюс намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипротеин В (Аро В), триглицериди (ТТ) и липопротеиновия холестерол с висока плътност (не- HDL-С) и също така повишава липопротеиновия холестерол с висока плътност (HDL-С) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерола.

Розувастатин

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатина е черния дроб, прицелният орган за намаляване нивото на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва залавянето и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Езетимиб

Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове съединения, понижаващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулният таргет на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното поемане на холестерола и фитостеролите.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничестия епител на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, което води до намаляване на доставянето на холестерол от тънките черва до черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно, тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемиа езетимиб инхибира абсорбцията на чревния холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите, и повишава HDL-холестерола. Той също понижава АроВ, non HDL-холестерола, VLDL-холестерола, VLDL-триглицеридите и увеличава АроА-I (вж. таблица 1). Розувастатин също понижава и съотношението LDL-С/HDL-С, общ холестерол/HDL-С и non HDL-С/HDL-С и АроВ/АроА-I.

Таблица 1 Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемиа (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна спрямо изходното ниво)

Доза	N	LDL-С	ТС	HDL-С	TG	NonHDL-С	АроВ	АроА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	4



40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0
-------	----	-----	-----	----	-----	-----	-----	---

Терапевтичният ефект се забелязва в рамките на 1 седмица от началото на лечението и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и след това се поддържа.

Езетимиб

Проведени са серия предклинични изследвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да повлиява върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерон, етинилестрадиол или мастноразтворими витамини А и D.

Епидемиологичните проучвания установяват, че сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност варират правопрпорционално на нивото на общия холестерол и LDL-C и обратно пропорционално на нивото на HDL-C. Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечносъдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето и анамнеза за остър коронарен синдром (ACS).

Клинична ефикасност и безопасност

Проведено е 6-седмично, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово клинично изпитване, което оценява безопасността и ефикасността на 10 mg езетимиб, добавени към постоянна терапия с розувастатин спрямо терапия с повишаване на дозата на розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n=440). Обожените данни показват, че езетимиб, добавен към постоянна терапия с розувастатин 5 mg или 10 mg, понижава LDL-холестерола с 21%. За разлика от това, удвояването на дозата на розувастатин до 10 mg или 20 mg понижава LDL-холестерола с 5,7% (междугрупова разлика 15,2%, p<0,001). Езетимиб плюс розувастатин 5 mg понижава LDL-холестерола повече, отколкото розувастатин 10 mg (12,3% разлика, p<0,001), а езетимиб плюс розувастатин 10 mg понижава LDL-холестерола повече, отколкото розувастатин 20 mg (17,5% разлика, p<0,001).

Проведено е 6-седмично, рандомизирано проучване за изследване на ефикасност и безопасност на розувастатин 40 mg самостоятелно или в комбинация с езетимиб 10 mg при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, получаващи розувастатин/езетимиб, отколкото розувастатин, достигат таргетните нива за АТР III LDL холестерол (<100 mg/dl, 94,0% срещу 79,1%, p <0,001). Розувастатин 40 mg е ефективен за подобряването на атерогенния липиден профил при тази високорискова популация.

Рандомизирано, открито, 12-седмично проучване изследва нивото на редукция на LDL-холестерол във всяко лечебно рамо (10 mg розувастатин плюс 10 mg езетимиб, 20 mg розувастатин/10 mg езетимиб, 40 mg симвастатин/10 mg езетимиб, 80 mg симвастатин/10 mg езетимиб). Редукцията спрямо изходните стойност от комбинациите с ниска доза розувастатин е 59,7%, значително по-висока от комбинацията с ниски дози симвастатин – 55,2% p <0,05). Лечението с комбинация от розувастатин във високи дози намалява LDL-холестерол с 65,3% в сравнение с намаление от 57,4% при комбинацията на симвастатин във високи дози (p <0,001).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ромазик Плюс при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Терапия с розувастатин и езетимиб

При пациенти с хиперхолестеролемия едновременното приложение на 10 mg розувастатин и



10 mg езетимиб води до повишаване на AUC на розувастатин 1,2 пъти. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции.

Розувастатин

Абсорбция: Максимални плазмени нива се достигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение: Розувастатин се поема основно от черният дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и клирънс на LDL-холестерола. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134L. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно с албумин, приблизително в 90%.

Биотрансформация: Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е неподходящ субстрат за цитохром P450 обусловеният метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактона се счита за клинично неактивен. Розувастатин представлява повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от дозата розувастатин се елиминира като непроменено лекарство с фекалиите (състоящо се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), като останалата част се екскретира с урината.

Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият му полуживот е около 19 часа. Времето на полуживот не се увеличава при по-високи дози. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранният преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност: Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

Специални популации

Възраст и пол: Възрастта и пола при възрастни нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда е сходна или по-ниска от тази при възрастни пациенти с дислипидемия (вж. по-долу „Педиатрична популация“).

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват почти 2-кратно повишаване на средната AUC и C_{max} при пациентите от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с представителите на бялата раса. Азиато-индианците показват приблизително 1,3-кратно повишаване на средната AUC и C_{max} . Популационният фармакокинетичен анализ не показва клинично значими различия във фармакокинетиката между групите от бялата и черна раса.

Бъбречна недостатъчност: В клинично проучване при лица с различна степен на увреждане на бъбречната функция, лекото до умерено бъбречно увреждане не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит.

Обаче лица с тежко увреждане на бъбречната функция ($CrCl < 30$ ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин и неговия N-дезметил метаболит са



розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: В клинично проучване при лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти със скор 7 или по-ниска по Child-Pugh. Въпреки това, при двама пациенти със скор 8 и 9 по Child-Pugh системната експозиция е била увеличена най-малко 2 пъти в сравнение с лица с по-нисък скор по Child-Pugh. Няма опит при пациенти със скор над 9 по Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на of HMG-CoA-редуктазните инхибитори, включително розувастатин включва OATP1B1 и BCRP транспортери. При пациентите с SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се асоциира с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC генотиповете. Тези специфични генотипове не са установени в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска доза розувастатин.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с фамилен хиперхолестеролемия на възраст 10 до 17 или 6 до 17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2-годишен период.

Езетимиб

Абсорбция: след перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира с фармакологично активен фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се проявяват в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо в подходяща за инжектиране водна среда. Едновременният прием на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не оказва влияние върху пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се приема със или без храна.

Разпределение: Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно до 99,7% и 88 до 92% с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация: Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и в черния дроб чрез конюгация с глюкуронид (фаза II реакция) с последваща жлъчна екскреция. Минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция) се наблюдава при всички оценявани животински видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни, открит в плазмата, съставляващи съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране: След перорално приложение на ^{14}C -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се откриват съответно във фецеса и урината за 10-дневен период на събиране. След 48 часа липсват доловими нива на радиоактивност в плазмата.

Специални популации

Възраст и пол: Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при млади (18-45 години). Мамалдането



на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, лекувани с езетимиб. При пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

Плазмените концентрации на общия езетимиб са по-високи (приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

Бъбречна недостатъчност: След еднократна доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($n=8$; среден $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), средните стойности на AUC за общия езетимиб се увеличават приблизително 1,5 пъти в сравнение с тези при здрави доброволци ($n=9$). Тези резултати не се считат за клинично значими. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Допълнително при един от пациентите в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Чернодробна недостатъчност: След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child Pugh), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократно приложение (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (7 до 9 по скалата на Child Pugh), средната AUC за общия езетимиб се повишава почти 4 пъти в ден 1 и ден 14 в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност не е необходимо адаптиране на дозата. Тъй като не е известно какви могат да бъдат ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка (> 9 по скалата на Child Pugh) чернодробна недостатъчност, не се препоръчва употребата на Ромазик Плюс при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация: Фармакокинетичните параметри на езетимиб са сходни между деца ≥ 6 години и възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатрична популация < 6 -годишна възраст. Клиничният опит при педиатрични пациенти включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията при съвместно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които са типични за статините. Някои от токсичните ефекти са по-ясно изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременното приложение. В клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Миопатии са наблюдавани при плъхове само след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2000 пъти нивата на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или съвместно със статини, не проявява генотоксичен потенциал. Резултатите от продължителни изследвания за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

При едновременното прилагане на езетимиб и статини няма данни за тератогенност при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдните и опашните прешлени, намален брой на каудалните прешлени).

Розувастатин: Предклиничните данни не показват особен риск за хора, на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за ефектите върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва:



проучвания за токсичност на многократните дози се наблюдават хистопатологични промени в черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин при мишки и плъхове, както и до по-малка степен с последици в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, при по-високи дози е наблюдавана токсичност върху тестисите при маймуни и кучета. Налице е репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените размери и тегло на котилото и по намалената преживяемост на потомството. Тези резултати са наблюдавани при токсични за майката дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

Езетимиб: При проучванията при животни за хронична токсичност на езетимиб не са установени прицелни органи на токсично въздействие. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден) концентрацията на холестерол в жлъчния мехур нараства с коефициент 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване при кучета, които са третирани с дози до 300 mg/kg/ден, не се наблюдава увеличена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни нарушения. Значението на тези данни при хора не е известно. Рискът от литогенност, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци и не засяга пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократни дози от 1000 mg/kg/ден. Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин води до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката (за всички концентрации)

Микрокристална целулоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Повидон Р30
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Лактоза монохидрат
Хипромелоза

Покритие на таблетката

Ромазик Плюс 5 mg/10 mg

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000 (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Талк (E553b)

Ромазик Плюс 10 mg/10 mg

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000 (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)

Ромазик Плюс 20 mg/10 mg

Хипромелоза (E464)



Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000 (E1521)
Жълт железен оксид (E172)
Талк (E553b)

Ромазик Плюс 40 mg/10 mg
Лактоза монохидрат
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 4000 (E1521)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC алуминиеви блистери в картонени опаковки по 28, 30, 56, 60, 84 или 100 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

