

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lipocomb 40 mg/10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki cinkovega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsule, trde.

Neoznačene, samozaporne, vrste Coni Snap, velikost 0, trde želatinske kapsule z rdeče obarvano kapico in rumeno obarvanim telesom, napolnjene z dvema tabletama. Dolžina kapsule je približno 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lipocomb je indicirano kot dodatek k dieti za zdravljenje primarne hiperholesterolemije kot nadomestno zdravilo pri odraslih bolnikih, zadostno nadzorovanih s posameznima učinkovinama, ki ju bolnik jemlje v enako velikem odmerku kot je prisoten pri zdravilu s fiksno kombinacijo odmerka, vendar v obliki ločenih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Lipocomb je indicirano pri odraslih bolnikih, pri katerih je hiperholesterolemija zadostno nadzorovana z ločenimi enokomponentnimi zdravili v odmerkih, ki ustrezajo odmerkom priporočene kombinacije.

Bolnik mora izvajati primerno dieto za zniževanje vrednosti lipidov in mora z njo nadaljevati med zdravljenjem z zdravilom Lipocomb.

Priporočeni dnevni odmerek je ena kapsula dane jakosti, zaužita s hrano ali brez nje.

Zdravilo Lipocomb ni primerno za uvajanje zdravljenja. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka se lahko po potrebi izvaja samo z enokomponentnimi zdravili. Po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov ustrezne jakosti.

Zdravilo Lipocomb je treba jemati vsaj 2 uri pred ali vsaj 4 ure po uporabi adsorbentov žolčnih kislin.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lipocomb pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Uporaba pri starejših

Pri bolnikih, starejših od 70 let, se priporoča začetni odmerek 5 mg rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Kombinacija ni primerna za uvajanje zdravljenja. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka se lahko po potrebi izvaja samo z enokomponentnimi zdravili, po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov ustrezne jakosti.

Odmerek pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka. Priporočen začetni odmerek je 5 mg rosuvastatina pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min). Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za uvajanje zdravljenja. Za uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka je treba uporabljati enokomponentna zdravila. Zdravilo Lipocomb 40 mg/10 mg trde kapsule, je kontraindicirano pri bolnikih z okvaro ledvic. Uporaba rosuvastatina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je kontraindicirana pri vseh odmerkih (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena od 5 do 6 na lestvici po Child-Pughu) ni potrebno prilagajanje odmerka. Zdravljenje z zdravilom Lipocomb ni priporočeno za bolnike z zmerno (ocena od 7 do 9 na lestvici po Child-Pughu) ali hudo (ocena > 9 na lestvici po Child-Pughu) okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Lipocomb je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Pri preiskovancih azijske rase so opazili povečano sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočen začetni odmerek rosuvastatina za bolnike azijskega rase je 5 mg. Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za uvajanje zdravljenja. Za uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka je treba uporabljati enokomponentna zdravila.

Pri teh bolnikih je zdravilo Lipocomb 40 mg/10 mg trde kapsule kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Genetski polimorfizmi

Znane so specifične vrste genetskih polimorfizmov, ki lahko povzročijo večjo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z znanimi specifičnimi vrstami polimorfizmov je priporočen nižji dnevni odmerek zdravila Lipocomb.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočen začetni odmerek rosuvastatina je 5 mg pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo (glejte poglavje 4.4). Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za uvajanje zdravljenja. Za uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka je treba uporabljati enokomponentna zdravila.

Pri nekaterih od teh bolnikov je zdravilo Lipocomb 40 mg/10 mg trde kapsule kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rabdomiolizo) je povečano, če se zdravilo Lipocomb daje sočasno z nekaterimi zdravili, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina zaradi interakcij s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in nekateri zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če je mogoče, je treba razmisliti o uporabi drugih zdravil ali o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lipocomb. Če se sočasnemu dajanju teh zdravil in zdravila Lipocomb ni mogoče izogniti, je treba natančno razmisliti o koristih in tveganjih sočasnega zdravljenja ter prilagajanju odmerka rosuvastatin (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Lipocomb je treba vzeti enkrat dnevno ob istem času skupaj s hrano ali brez nje.

Kapsulo je treba pogoltniti celo s požirkom vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Lipocomb je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na zdravilni učinkovini (rosuvastatin, ezetimib) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnenimi, vztrajnimi povišanji koncentracij serumskih transaminaz in povišanje koncentracij katere koli serumske transaminaze, ki presega 3-kratnik zgornje meje običajne vrednosti koncentracije (ULN),
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcije,
- pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <60 ml/min),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin.
- pri bolnikih s faktorji nagnjenosti k miopatiji/rabdomiolizi, Taki faktorji vključujejo:
 - hipotiroidizem,
 - osebno ali družinsko anamnezo dednih mišičnih bolezni,
 - anamnezo mišične toksičnosti ob uporabi drugega inhibitorja HMG-CoA reduktaze ali fibrata,
 - zlorabo alkohola,
 - situacije, v katerih pride do povišanih koncentracij rosuvastatina v plazmi
 - pri bolnikih azijske rase,
 - sočasna uporaba fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na skeletno mišičje

Pri vseh odmerkih rosuvastatina, zlasti pri bolnikih, ki so prejeli odmerek > 20 mg, so poročali o učinkih na skeletno mišičje, npr. mialgija, miopatija in redkeje rabdomioliza. Kot pri drugih inhibitorjih reduktaze HMG-CoA je število poročil o rabdomiolizi, ki je povezana z rosuvastatinom po pojavu zdravila na trgu, večje pri odmerku 40 mg.

V obdobju po začetku trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. O rabdomiolizi so pri monoterapiji z ezetimibom poročali zelo redko, zelo redko pa so poročali tudi pri ezetimibu z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da povečajo tveganje za rabdomiolizo. Če na osnovi mišičnih simptomov obstaja sum na miopatijo ali se miopatijo potrdi na podlagi ravni kreatin kinaze, je treba takoj prekiniti uporabo ezetimiba, kakršnih koli statinov in vseh učinkovin, za katere je znano, da povečujejo tveganje za rabdomiolizo, in jih bolnik jemlje sočasno. Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje, je treba seznaniti, da morajo takoj poročati o kakršnih koli nepojasnenih bolečinah v mišicah, občutljivosti ali šibkosti (glejte poglavje 4.8).

Učinki na jetra

V nadzorovanih preskušanih sočasnega dajanja ezetimiba so opazili posledično povišanje koncentracij transaminaze (\geq 3-kratnik zgornje meje običajne vrednosti [ULN]).

Priporočeno je, da se teste jetrne funkcije izvaja 3 mesece po začetku zdravljenja z rosuvastatinom. Rosuvastatin je treba prenehati uporabljati ali zmanjšati njegov odmerek, če koncentracija serumskih transaminaz preseže 3-kratnik zgornje meje običajne vrednosti. Število poročil o resnih hepatičnih dogodkih (ki so jih sestavljali v glavnem povišana koncentracija hepatičnih transaminaz) po pojavu zdravila na trgu je višje pri uporabi 40-miligramskega odmerka rosuvastatina.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki jo povzroči hipotiroidizem ali nefrotični sindrom, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lipocomb najprej pozdraviti osnovno bolezen.

Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jetrer uporaba zdravila Lipocomb ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Učinki na ledvice

Pri bolnikih, zdravljenih z večjimi odmerki rosuvastatina, so opazili proteinurijo, ki je bila odkrita s testnim lističem in je bila večinoma tubularnega izvora, še posebej pri odmerku 40 mg, kjer je bila ta prehodnega ali občasnega značaja. Za proteinurijo je bilo dokazano, da ne napoveduje akutne ali progresivne bolezni ledvic (glejte poglavje 4.8). Število poročil o hudih renalnih dogodkih po pojavu zdravila na trgu je večje pri 40-miligramskem odmerku. Pri rutinskem sledenju bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg je treba razmisliti o ocenjevanju renalne funkcije (vsaj vsake 3 mesece).

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (Creatine kinase, CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti morebitnega alternativnega vzroka povišanja koncentracije CK, ki lahko vpliva na razlaganje rezultatov. Če so izhodiščne vrednosti koncentracije CK bistveno povečane (> 5-kratnik vrednosti ULN), je treba v 5 do 7 dneh izvesti potrditveni test. Če s ponovnim testom potrdite izhodiščno vrednost koncentracije CK v višini 5-kratnika vrednosti ULN, zdravljenja ne smete začeti.

Fusidna kislina

Zdravila Lipocomb ne smemo dajati sočasno s fusidno kislino v oblikah za sistemsko zdravljenje oziroma v času 7 dneh od prenehanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statinom za čas zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali fusidno kislino in statine, so poročali o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) (glejte poglavje 4.5). Bolniku je treba svetovati, da v primeru simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč..

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hudih okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Lipocomb in fusidne kisline odcenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Lipocomb je kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA treba pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo predpisovati previdno. Ti dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- dedne mišične bolezni v osebni ali družinski anamnezi,
- anamneza mišične toksičnosti ob uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- zloraba alkohola,
- starost > 70 let,
- primeri, kjer lahko pride do povišanja plazemskih koncentracij (glejte poglavje 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri tovrstnih bolnikih je treba razmisliti o razmerju med tveganji zdravljenja in njegovimi morebitnimi koristi, priporočeno pa je tudi klinično spremljanje. Če so izhodiščne vrednosti koncentracije CK bistveno povišane (> 5-kratnik vrednosti ULN), zdravljenja ne smete začeti.

Med zdravljenjem

Bolnike je treba poučiti, da nemudoma poročajo o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, šibkosti ali krčih, zlasti v povezavi z občutkom slabosti ali povišano telesno temperaturo. Pri teh bolnikih je treba izmeriti koncentracije CK. Če so koncentracije CK bistveno povišane (> 5-kratnik vrednosti ULN) ali če so

mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju (tudi če so koncentracije CK \leq 5-kratniku vrednosti ULN), je treba zdravljenje prekiniti. Redno spremljanje koncentracij CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

Med ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom, so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči mioopatiji (IMNM). Mioopatija IMNM je klinično označena s šibkostjo proksimalnih mišic in povišano serumsko koncentracijo kreatin kinaze, ki vztraja kljub prekinitvi zdravljenja s statini.

V kliničnih preskušanjih pri majhnem številu bolnikov, ki so prejeli odmerek rosuvastatina in sočasno zdravljenje, ni bilo dokazov o povečanih učinkih na skeletno mišičje. Vendar pa so pri bolnikih, ki druge zaviralce reduktaze HMG-CoA prejema skupaj z derivati fibrične kisline, ki vključujejo gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsko kislino, azolne antimikotike, zaviralce proteaz in makrolidne antibiotike, opazili povečano pogostnost miozitisa in miopatije. Gemfibrozil poveča tveganje za mioopatijo, tudi če je dan sočasno z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Kombinacija zdravila Lipocomb in gemfibrozila zato ni priporočena. Zato je treba natančno pretehtati koristi nadaljnjih sprememb v koncentracijah lipidov s kombinirano uporabo zdravila Lipocomb in fibratov ali niacina in morebitna tveganja takih kombinacij. 40-miligramski odmerek je kontraindiciran s sočasno uporabo fibrata (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila Lipocomb ne smete uporabljati pri bolnikih z akutno, resno boleznijo, ki kaže na mioopatijo, ali s predispozicijskimi dejavniki za razvoj ledvične odpovedi zaradi rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani napadi).

Rasa

Farmakokinetične študije rosuvastatina kažejo povečano izpostavljenost preiskovancev azijske rase v primerjavi z kavkazijsko raso (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci proteaze

Povečana sistemska izpostavljenost rosuvastatinu je bila opažena pri osebah, ki rosuvastatin prejema sočasno z različnimi zaviralci proteaze v kombinaciji z ritonavirjem. Razmisliti je treba o koristih zmanjšanja koncentracije lipidov z uporabo zdravila Lipocomb pri bolnikih z virusom HIV, ki prejema zaviralce proteaz, in možnostih povečanja plazemskih koncentracij rosuvastatina na začetku zdravljenja in povečevanju odmerka rosuvastatina pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci proteaze. Sočasna uporaba z nekaterimi zaviralci proteaze ni priporočena, razen v primeru prilagoditve odmerka Lipocomb (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, so poročali o izjemnih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Prisotni so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne teže in povišana telesna temperatura). Če pri bolniku obstaja sum na razvoj intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da razred statinov povečuje koncentracije glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih, ki so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti, vodi v raven hiperglikemije, kjer je ustrezno zdravniško zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje odtehta zmanjšano tveganje za žilne bolezni pri zdravljenju s statini, zato to ni zadostni vzrok za prekinitve zdravljenja s statini. Bolnike, ki so izpostavljeni tveganju (glukoza na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišana koncentracija trigliceridov, hipertenzija), je treba klinično in biokemično spremljati skladno z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER so pri rosuvastatinu poročali o 2,8-odstotni celokupni pogostosti sladkorne bolezni in 2,3-odstotni pri placebo, najpogosteje pri bolnikih s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibrati

Varnost in učinkovitost ezetimiba, ki se ga daje s fibrati, ni bila ugotovljena.

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Lipocomb, obstaja sum na holelitiazo in so indicirane preiskave fenofibrata in žolčnika, je treba to zdravljenje prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Antikoagulanti

Če je zdravilo Lipocomb dodano varfarinu, kateremu drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati mednarodno umerjeno razmerje (International Normalised Ratio, INR) (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin: Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lipocomb pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani, zato njegova uporaba pri tej starostni skupini ni priporočena.

Bolezni jeter in alkohol

Zdravilo Lipocomb je treba pri bolnikih, ki uživajo čezmerne količine alkohola in/ali imajo anamnezo bolezni jeter, uporabljati previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije

Ciklosporin: Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom so bile vrednosti AUC rosuvastatina v povprečju 7-krat večje od tistih, opaženih pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni vplivalo na plazemske koncentracije ciklosporina.

Sočasno dajanje zdravila Lipocomb in ciklosporina je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

V študiji z osmimi bolniki po presaditvi ledvic z očistkom kreatinina > 50 ml/min, ki so prejeli stabilne odmerke ciklosporina, je en sam 10 mg odmerok ezetimiba povzročil 3,4-kratno (razpon od 2,3- do 7,9-krat) povečanje povprečne vrednosti AUC za celoten ezetimib v primerjavi z zdravo kontrolno populacijo, ki je v drugi študiji (n = 17) prejela samo ezetimib. V drugi študiji je bila pri bolnikih po presaditvi ledvic s hudo okvaro ledvic, ki so prejeli ciklosporin in več drugih zdravil, opažena 12-krat večja izpostavljenost celotnemu ezetimibu v primerjavi s sočasnimi kontrolnimi osebami, ki so prejemale samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema pri dvanajstih zdravih osebah je vsakodnevno dajanje ezetimiba 20 mg 8 dni z enim samim 100 mg odmerkom ciklosporina 7. dan je povzročilo povprečno 15-odstotno povečanje vrednosti AUC ciklosporina (razpon od 10-odstotnega zmanjšanja do 51-odstotnega povečanja) v primerjavi samo z enojnim 100 mg odmerkom ciklosporina. Nadzorovana študija o učinkih sočasno danega ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presaditvijo ledvic ni bila izvedena.

Gemfibrozil in drugi izdelki, ki znižujejo koncentracijo lipidov: 40-miligramski odmerok rosuvastatina je kontraindiciran s sočasno uporabo fibrata (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki niso priporočene

Zaviralci proteaze: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, lahko sočasna uporaba zaviralca proteaze močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte preglednico v poglavju 4.5). Na primer sočasno dajanje 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila iz dveh zaviralcev proteaz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) pri zdravih prostovoljcih v farmakokinetični študiji je povezano s približno trikratnim in sedemkratnim povečanjem vrednosti AUC in C_{maks} rosuvastatina. O sočasni uporabi rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz se lahko razmisli po temeljitem premisleku o prilagoditvah odmerka rosuvastatina na osnovi pričakovanega povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte preglednice v poglavjih 4.2, 4.4 in 4.5). Kombinacija ni primerna kot začetno zdravljenje. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka se lahko izvaja samo z enokomponentnimi zdravili. Po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov ustrezne jakosti.

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat za nekatere transportne beljakovine, vključno z ledvičnim privzemnimi prenašalci OATP1B1 in izločevalnimi prenašalci BCRP. Sočasno dajanje zdravila Lipocomb z zdravili, ki zavirajo te transportne beljakovine, lahko vodi v povečane plazemske koncentracije rosuvastatina in povečano tveganje za miopatijo (glejte preglednice v poglavjih 4.2, 4.4 in 4.5).

Gemfibrozil in drugi izdelki, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Sočasna uporaba rosuvastatina in gemfibrozila je povzročila 2-kratno povečanje vrednosti C_{maks} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Na osnovi podatkov iz specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovanega nobenega farmakokinetično pomembnega medsebojnega delovanja s fenofibratom, vendar lahko pride do farmakodinamičnega medsebojnega delovanja.

Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižujejo lipide (> ali enako 1 g/dan), povečujejo tveganje za miopatijo, če so dani sočasno z zaviralci reduktaze HMG-CoA, najverjetneje zato, ker lahko v monoterapiji povzročijo miopatijo.

Pri bolnikih, ki prejemajo fenofibrat in ezetimib, se morajo zdravniki zavedati morebitnega tveganja za holelitiazo in bolezen žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če pri bolniku, ki prejema ezetimib in fenofibrat, obstaja sum na holelitiazo, so indicirane preiskave fenofibrata in žolčnika, in prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Sočasno dajanje fenofibrata ali gemfibrozila je vodilo v zmerno povečanje koncentracij celotnega ezetimiba (približno 1,5- in 1,7-kratno). Sočasnega dajanja ezetimiba z drugimi fibrati niso raziskovali. Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar povzroči holelitiazo. Pri študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču žolčnika, vendar ne pri vseh vrstah (glejte poglavje 5.3). Litogenega tveganja, povezanega z uporabo terapevtskih odmerkov ezetimiba, ni mogoče izključiti.

Fusidna kislina: *Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo.* Mehanizem te interakcije (ali je farmakodinamični, farmakokinetični ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rhabdmiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno potrebno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom za čas zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Druge interakcije

Antacid: Sočasno dajanje rosuvastatina in suspenzije antacida, ki vsebuje aluminij in magnezijev hidroksid, je povzročilo približno 50-odstotno zmanjšanje plazemske koncentracije rosuvastatina. Ublažitev učinka je bila dosežena z odmerjanjem antacida 2 uri po rosuvastatinu. Kliničnega pomena tega medsebojnega delovanja niso raziskovali.

Sočasno dajanje antacida je zmanjšalo hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivalo na biološko razpoložljivost ezetimiba. Zmanjšanje hitrosti absorpcije ni klinično pomembna.

Eritromicin: Sočasna uporaba rosuvastatina in eritromicina je povzročila 20-odstotno znižanje vrednosti AUC_{0-t} in 30-odstotno znižanje C_{maks} rosuvastatina. To medsebojno delovanje je lahko posledica povečane gibljivosti črevesja, ki jo povzroči eritromicin.

Encim citokrom P450: Rezultati iz *in vitro* in *in vivo* študij kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencima citokrom P450. Rosuvastatin je slab substrat za te izoencime. Zaradi tega medsebojno delovanje zdravil, ki bi nastalo kot posledica presnavljanja prek citokroma P450, ni pričakovano. Med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralec CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralec CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili nobenega klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

V predkliničnih študijah so dokazali, da ezetimib ne inducira encima citokroma P450, ki presnavlja zdravila. Med ezetimibom in zdravili, za katere je znano, da jih presnavljajo citokromi P450, 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso opazili nobenega pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Antagonisti vitamina K: Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA, lahko začetek zdravljenja ali zvišanje odmerka rosuvastatina pri bolnikih, ki prejemajo sočasno zdravljenje z antagonisti vitamina K (npr. varfarin ali drug kumarinski antikoagulant), povzroči povečanje mednarodno umerjenega razmerja (INR). Prekinitev ali zmanjšanje odmerka rosuvastatina lahko povzroči zmanjšanje razmerja INR. V takih primerih je zaželeno ustrezno spremljanje razmerja INR.

Sočasno dajanje ezetimiba (10 mg enkrat dnevno) v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških ni imelo učinka na biološko razpoložljivost varfarina in protrombinski čas. Vendar pa so po začetku trženja zdravila poročali o povečanem mednarodno umerjenem razmerju (INR) pri bolnikih, ki jim je bil ob zdravljenju z varfarinom ali fluindionom dodan še ezetimib. Če je zdravilo Lipocomb dodano varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati mednarodno umerjeno razmerje INR (glejte poglavje 4.4).

Peroralna kontracepcijska sredstva/nadomestno hormonsko zdravljenje (Hormone Replacement Therapy, HRT): Sočasna uporaba rosuvastatina in peroralnih kontracepcijskih sredstev je povzročila 26-odstotno povečanje vrednosti AUC etinil estradiolua in 34-odstotno pri norgestrela. Te povečane plazemske koncentracije je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontracepcijskih sredstev. Farmakokinetičnih podatkov za osebe, ki bi sočasno jemale rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje (HRT), ni na voljo, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Vendar pa je bila kombinacija v veliki meri uporabljena pri ženskah v kliničnih preskušanjih. Ženske so kombinacijo dobro prenašale. V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimib ni imel učinka na farmakokinetiko peroralnih kontracepcijskih sredstev (etinil estradiol in levonorgestrel).

Holestiramin: Sočasno dajanje holestiramina je vodilo v približno 55-odstotno zmanjšanje vrednosti povprečne površine pod krivuljo (AUC) za skupni ezetimib (ezetimib + ezetimib glukuronid). Tovrstno medsebojno delovanje lahko poslabša postopno zmanjšanje koncentracije lipoproteinskega holesterola nizke gostote (LDL) zaradi dodatka ezetimiba holestiraminu (glejte poglavje 4.2).

Statini: Pri sočasnem dajanju ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Druga zdravila: Na osnovi podatkov iz specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovanega pomembnega medsebojnega delovanja rosuvastatina in digoksina.

Sočasna uporaba ezetimiba v kliničnih študijah medsebojnega delovanja ni imela učinka na farmakokinetiko dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ali midazolama. Cimetidin ob sočasni uporabi z ezetimibom ni imel učinka na biološko razpoložljivost ezetimiba.

Vrste medsebojnega delovanja, pri katerih je potrebno prilagajanje odmerka rosuvastatina (glejte tudi spodnjo preglednico): Če je treba rosuvastatin dajati sočasno z drugimi zdravili, ki dokazano povečujejo izpostavljenost rosuvastatinu, je potrebno prilagoditi odmerke. Če je pričakovano vsaj približno 2-kratno povečanje izpostavljenosti (AUC), začnite s 5 mg odmerkom rosuvastatina enkrat dnevno. Ta največji dnevni odmerek je treba prilagoditi tako, da pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu najverjetneje ne bo presegla izpostavljenosti pri 40 mg odmerku rosuvastatina, ki se ga jemlje brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-miligramski odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavirja/ritonavirja (3,1-kratno povečanje).

Tabela 1 Učinki sočasno danih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC, v padajočem vrstnem redu) iz objavljenih kliničnih preskušanj

Odmerjanje zdravil z medsebojnim delovanjem	Odmerjanje rosuvastatina	Sprememba v vrednosti AUC za rosuvastatin*
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6	10 mg OD, 10 dni	7,1-krat ↑

mesecev		
Regorafenib 160 mg OD, 14 dni	5 mg enkratni odmerek	3,8-krat ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-krat ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-krat ↑
Velpatasvir 100 mg enkrat na dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan/dasabuvir 400 mg dvakrat na dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg enkrat na dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg enkrat na dan, 7 dni	5 mg enkrat na dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dni	20 mg OD, 7 dni	2,1-krat ↑
Klopidogrel 300 mg začetni odmerek, nato 75 mg na 24 ur	20 mg, enkratni odmerek	2-krat ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-krat ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-krat ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-krat ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-krat ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ni na voljo	1,4-krat ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-krat ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg QID, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

*Podatki, ki so navedeni kot x-kratnik spremembe, predstavljajo enostavno razmerje med sočasnim dajanjem rosuvastatina in rosuvastatinom v monoterapiji. Podatki, ki so navedeni kot odstotek spremembe, predstavljajo odstotno razliko glede na rosuvastatin v monoterapiji.

Povečanje je prikazano kot »↑«, stanje brez spremembe kot »↔« in zmanjšanje kot »↓«

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, pri čemer so v preglednici so prikazana najpomembnejša razmerja

OD = enkrat dnevno; BID = dvakrat dnevno; TID = trikrat dnevno; QID = štirikrat dnevno

Kombinacija ni primerna za uvajanje zdravljenja. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka se lahko po potrebi izvaja samo z enokomponentnimi pripravki, po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na kombinacijo fiksnih odmerkov ustrezne jakosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Lipocomb je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Rosuvastatin:

Ker so holesterol in drugi produkti biosinteze holesterola ključnega pomena za razvoj ploda, morebitno tveganje zaviranja reduktaze HMG-CoA pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale omejen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med uporabo zdravila Lipocomb, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Ezetimib:

Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba med nosečnostjo ni na voljo.

Študije uporabe ezetimiba v monoterapiji na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkih na nosečnost, razvoj embrija in ploda, rojstvo ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

Rosuvastatin se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se rosuvastatin izloča v materino mleko (glejte poglavje 4.3).

Ezetimib:

Študije na podganah so pokazale, da se ezetimib izloča v mleko. Ni znano, ali se rosuvastatin izloča v materino mleko.

Plodnost

Podatkov iz kliničnih preskušanj o učinkih ezetimiba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ezetimib nima učinka na plodnost samcev ali samic podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Lipocomb nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Študije, v katerih bi ugotavljali vpliv rosuvastatina in/ali ezetimiba na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, niso bile izvedene. Vendar je treba pri vožnji in upravljanju s stroji upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, ki so jih opazili ob uporabi rosuvastatina, so običajno blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bilo zaradi neželenih reakcij izločenih manj kot 4 % bolnikov, ki so prejeli zdravljenje z rosuvastatinom.

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2.396 bolnikov prejelo ezetimib 10 mg dnevno v monoterapiji, 11.308 bolnikov ga je prejelo sočasno s statinom in 185 bolnikov sočasno s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Pri ezetimibu in placebo je bila podobna celokupna pojavnost neželenih učinkov. Pri ezetimibu in placebo je bila podobno primerljiva tudi stopnja prekinitve zaradi neželenih učinkov.

Skladno z razpoložljivimi podatki je 1.200 bolnikov v kliničnih študijah prejelo kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba. Kot je bilo poročano v objavljeni literaturi, so bili najpogostejši običajni neželeni učinki, povezani s kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba pri hiperholesterolemičnih bolnikih, povečana vrednosti jetrnih transaminaz, gastrointestinalne težave in bolečine v mišicah. To so znani neželeni učinki zdravilnih učinkovin. Vendar farmakodinamičnega medsebojnega delovanja rosuvastatina in ezetimiba z vidika neželenih učinkov ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.2).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene, kot je opisano spodaj: Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija ²		trombocitopenija ⁵
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivo stne reakcije, ki vključujejo angioedem ²		preobčutljivost (vključno z izpuščajem, koprivnico, anafilakso in angioedemom) ⁵
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen ^{1, 2}				
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ³			
Psihiatrične motnje					depresija ^{2,5}
Bolezni živčevja	glavobol ^{2,4} , omotica ²	parestezija ⁴		polinevropatija ² , izguba spomina ²	periferna nevropatija ² motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami) ² omotica ⁵ ; parestezija ⁵
Žilne bolezni		navali vročine ³ ; hipertenzija ³			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj ³			kašelj ² , dispneja ^{2,5}
Bolezni prebavil	zaprtost ² , slabost ² , abdominalne bolečine ^{2,3} , diareja ³ , napenjanje ³	dispepsija ³ ; gastroezofagealna refluksna bolezen ³ ; slabost ³ suha usta ⁴ ; gastritis ⁴	pankreatitis ²		diareja ² pankreatitis ⁵ ; zaprtost ⁵
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečana koncentracija hepatičnih transaminaz ²	zlatenica ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , holelitiaza ⁵ , holecistitis ⁵
Bolezni kože in		pruritus ^{2,4} ,			Stevens-

podkožja		izpuščaj ^{2,4} , koprivnica ^{2,4}			Johnsonov sindrom ² multiformni eritem ⁵
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija ^{2,4}	artralgija ³ ; mišični krči ³ ; bolečine v vratu ³ bolečine v hrbtu ⁴ ; mišična šibkost ⁴ ; bolečine v udih ⁴	miopatija (vključno z miozitisom) ² , rabdomioliza ²	artralgija ²	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija ² , okvara kit, včasih dodatni zapleti s pretrganjem ² , artralgija ⁵ , mialgija ⁵ ; miopatija/rabdomi oliza ⁵ (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil				hematurija ²	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastij a ²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija ² utrujenost ³	bolečine v prsih ³ , boleča ³ astenija ⁴ ; periferni edem ⁴			edem ² astenija ⁵
Preiskave	povišana koncentracija encimov ALT in/ali AST ⁴	povišana koncentracija encimov ALT in/ali AST ³ ; povišana koncentracija kreatinin fosfokinaze v krvi ³ ; povišana koncentracija gama- glutamiltransfe raze ³ ; nenormalen test jetrne funkcije ³			

¹Pogostnost je odvisna od prisotnosti oziroma odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišana koncentracija trigliceridov, anamneza hipertenzije) – za rosuvastatin.

² Profil neželenih učinkov za rosuvastatin na osnovi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj po začetku trženja zdravila.

³ Ezetimib v monoterapiji. Pri bolnikih, ki so se zdravili z ezetimibom (N=2.396), so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov kot pri skupini, ki je prejela placebo (N=1.159)

⁴ Sočasna uporaba ezetimiba in statina. Pri bolnikih, ki so ezetimib prejeli sočasno s statinom (N=11.308), so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov kot pri skupini, ki je prejela samo statin (N=9.361).

⁵ O dodatnih neželenih učinkih ezetimiba so poročali po začetku trženja zdravila. Ker so bili ti neželeni učinki identificirani iz spontanih poročil, njihova dejanska pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti.

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pogostnost neželenih učinkov zdravila odvisna od velikosti odmerka.

Učinki na ledvice: Pri bolnikih, ki so prejeli rosuvastatin, so opazili proteinurijo, ki je bila odkrita s testiranjem s testnim lističem in je bila večinoma tubularnega izvora. Na določeni točki med zdravljenjem so pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli 10- in 20 mg odmerka, in pri približno 3 % bolnikov, ki so prejeli 40 mg odmerka, opazili spremembe koncentracije beljakovin v urinu v razponu od odsotnosti ali prisotnosti v sledih do vrednosti ++ ali več. Pri uporabi 20 mg odmerka so opazili manjše povečanje od odsotnosti ali prisotnosti v sledih do vrednosti +. V večini primerov se je proteinurija ob nadaljevanju zdravljenja zmanjšala oziroma prenehala spontano. Pregled podatkov iz kliničnih preskušanj in izkušnje po začetku trženja zdravila do danes niso razkrili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali progresivno boleznijo ledvic.

Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili hematurijo, klinični podatki pa kažejo, da je njena pojavnost majhna.

Učinki na skeletno mišičje: Pri vseh odmerkih rosuvastatina, zlasti pri bolnikih, ki so prejeli odmerek > 20 mg, so poročali o učinkih na skeletno mišičje, npr. mialgija, miopatija (vključno z miozitisom) in redko rabdomioliza z akutno odpovedjo ledvic in brez nje.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili od odmerka odvisno povečanje koncentracij CK; večina teh primerov je bila blagih, asimptomatičnih in prehodnih. Če so koncentracije CK povišane (> 5-kratnik vrednosti ULN), je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Učinki na jetra: Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so tudi pri majhnem številu bolnikov, ki jemljejo rosuvastatin, opazili od odmerka odvisno povišanje koncentracije transaminaz; večina teh primerov je bila blagih, asimptomatičnih in prehodnih.

Pri uporabi nekaterih vrst statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Spolna disfunkcija
- Izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Število poročanj o rabdomiolizi, o resnih motnjah v delovanju ledvic in o resnih motnjah v delovanju jeter (ki so pretežno vključevali povišano koncentracijo hepatičnih transaminaz) je višje pri 40 mg odmerku rosuvastatina.

Laboratorijske vrednosti

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih monoterapije je bila pogostnost klinično pomembnih povišanj serumskih koncentracij transaminaz (encimov ALT in/ali AST \geq 3-kratnik vrednosti ULN, zaporedno) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preskušanjih sočasne uporabe je bila pogostnost 1,3-odstotna za bolnike, ki so se zdravili z ezetimibom in so sočasno prejeli statin, ter 0,4-odstotna pri bolnikih, ki so prejeli statin v monoterapiji. Ta povišanja so bila na splošno asimptomatična, nepovezana s holestazo in so se vrnila na izhodiščno vrednost po prekinitvi zdravljenja ali pri nadaljnjem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanjih so o vrednostih CPK > 10-kratnik vrednosti ULN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so prejeli ezetimib v monoterapiji, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, in 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno prejeli ezetimib in enega od statinov, v primerjavi s 4 bolniki od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so prejeli statin v monoterapiji. V primerjavi z ustrežno kontrolno skupino (placebo ali statin v monoterapiji) ni bilo čezmerne pogostnosti miopatije ali rabdomiolize, ki bi bila povezana z ezetimibom (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lipocomb pri otrocih, starih do 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Rosuvastatin: Povišanja koncentracij kreatin kinaze > 10-kratnik vrednosti ULN in mišični simptomi, ki se pojavijo po telovadbi ali povečati telesni dejavnosti, so bili v 52-tedenskem kliničnem preskušanju pogosteje opaženi pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi. V drugih vidikih je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben profilu pri odraslih.

Ezetimib:

Pediatrični bolniki (od 6 do 17 let starosti)

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (od 6 do 10 let starosti) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo (n = 138), so pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, opazili povišanje koncentracij encimov ALT in/ali AST (≥ 3 -kratnik vrednosti ULN, zaporedno), v primerjavi z 0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo. Povišanje koncentracije encima CPK ni bilo (≥ 10 -kratnik vrednosti ULN). O primerih miopatije niso poročali.

V ločeni študiji, ki je vključevala mladostnike (od 10 do 17 let starosti) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so pri 3 % (4 bolniki) bolnikov, ki so prejeli ezetimib/simvastatin, opazili povišanje koncentracij encimov ALT in/ali AST (≥ 3 -kratnik vrednosti ULN, zaporedno), v primerjavi z 2 % (2 bolnika) bolnikov v skupini, ki je prejela simvastatin v monoterapiji; te številke so bile 2 % (2 bolnika) in 0 % za povišanje koncentracij CPK (≥ 10 -kratnik vrednosti ULN). O primerih miopatije niso poročali.

Ti dve preskušnji nista bili primerni za primerjanje redkih neželenih učinkov zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V literaturi ni objavljenih nobenih podatkov o prevelikem odmerjanju rosuvastatina.

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja rosuvastatina ni.

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb ezetimib 50 mg/dan do 14 dni ali 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo 40 mg/dan do 56 dni na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnem peroralnem odmerku 5.000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg pri psih niso opazili toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z ezetimibom: večina ni bila povezana z neželenimi učinki. Poročani neželeni učinki niso bili resni.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatske in podporne ukrepe. Spremljati je treba jetrno funkcijo in koncentracije CK. Hemodializa najverjetneje ne bo imela koristi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjane ravni serumskih lipidov; zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov;

Oznaka ATC: C10BA06

Rosuvastatin

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je v jetrih, ciljnem organu za zniževanje holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celic, pospeši privzem in katabolizem LDL ter zavira sintezo VLDL v jetrih ter tako zmanjšuje skupno število delcev VLDL in LDL.

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL.

Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL in trigliceridov, vezanih v VLDL (VLDL-TG) ter zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 1). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol, ki ni vezan na HDL/holesterol HDL in razmerja ApoB/ApoA-I.

Odziv na odmerek pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb)

(prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

Odmerek	N	Holesterol LDL	Skupni holesterol	Holesterol HDL	Trigliceridi	Holesterol, ki ni vezan v HDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Zdravilni učinek se pojavi v 1 tednu po začetku zdravljenja, 90 % največjega odziva pa se doseže v 2 tednih. Največji učinek je običajno dosežen 4. tednu, nato pa tak tudi ostane.

Ezetimib

Ezetimib sodi v nov razred spojin za zniževanje koncentracije lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je peroralno aktiven in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov spojin za zmanjševanje ravni holesterola (npr. statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v vrhnjem delu črevesnih resic tankega črevesja in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih, tako da oba ločena mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zaviral absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola brez učinkov na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so pokazale, da sta obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni premosorazmerni s koncentracijami skupnega holesterola in holesterola LDL ter obratnosorazmerni s

koncentracijami holesterola HDL. Koristnega učinka ezetimiba na obolevnost in smrtnost zaradi srčno-žilnih bolezni še niso dokazali.

Sočasno dajanje rosuvastatina in ezetimiba

Klinična učinkovitost

V 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju z vzporednimi skupinami so ocenjevali varnost in učinkovitost ezetimiba (10 mg), dodanega zdravljenju s stabilnim odmerkom rosuvastatina, v primerjavi s spremembo odmerka rosuvastatina s 5 na 10 mg ali z 10 na 20 mg (n = 440). Zbrani podatki so pokazali, da je dodatek ezetimiba zdravljenju s stabilnim odmerkom rosuvastatina 5 mg ali 10 mg zmanjšal koncentracijo holesterola LDL za 21 %. Za razliko od tega je podvojitev odmerka rosuvastatina na 10 mg ali 20 mg vodila v zmanjšanje holesterola LDL za 5,7 % (razlika med skupinama je 15,2 %, p < 0,001). Posamezno je kombinacija ezetimiba in rosuvastatina 5 mg pripomogla k večjemu zmanjšanju koncentracije holesterola LDL kot rosuvastatin 10 mg (12,3-odstotna razlika, p < 0,001), kombinacija ezetimiba in rosuvastatina 10 mg pa je pripomogla k večjemu zmanjšanju koncentracije holesterola LDL kot rosuvastatin 20 mg (17,5-odstotna razlika, p < 0,001).

V 6-tedenski randomizirani študiji, ki je bila oblikovana za raziskovanje učinkovitosti in varnosti rosuvastatina 40 mg v monoterapiji ali v kombinaciji z ezetimibom 10 mg pri bolnikih z visokim tveganjem za koronarno srčno bolezen (n = 469). Bistveno več bolnikov, ki so prejeli rosuvastatin/ezetimib, je doseglo ciljno vrednost holesterola ATP III LDL (< 100 mg/dl, 94,0 % v primerjavi z 79,1 %, p < 0,001) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli rosuvastatin v monoterapiji. Rosuvastatin 40 mg je bil učinkovit pri izboljšanju aterogenega lipidnega profila pri tej populaciji z visokim tveganjem.

V randomizirani, odprti 12-tedenski študiji so raziskovali stopnjo zmanjšanja koncentracije holesterola LDL v posamezni zdravljeni skupini (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 80 mg/ezetimib 10 mg). Zmanjšanje od izhodiščne vrednosti s kombinacijami, ki vključujejo majhen odmerek rosuvastatina, je znašalo 59,7 %, kar je bistveno izboljšanje v primerjavi s 55,2 % (p < 0,05) za kombinacije z majhnim odmerkom simvastatina. Zdravljenje s kombinacijo, ki vključuje velike odmerke rosuvastatina, je pripomoglo k zmanjšanju koncentracije holesterola LDL za 63,5 % v primerjavi s 57,4-odstotnim zmanjšanjem, ki so ga dosegli s kombinacijo, ki je vključevala velike odmerke simvastatina (p < 0,001).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lipocomb za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju povišanih koncentracij holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2)

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravljenje s kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba

Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je vodila v 1,2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo. Farmakodinamičnega medsebojnega delovanja rosuvastatina in ezetimiba z vidika neželenih učinkov ni mogoče izključiti.

Rosuvastatin

Absorpcija: Največja plazemska koncentracija rosuvastatina je dosežena približno 5 ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka razpoložljivost je približno 20-odstotna.

Porazdelitev: Rosuvastatin se obširno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Približno 90 % rosuvastatina se veže na plazemske beljakovine, največ na albumin.

Biotransformacija: Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10-odstotna). V študijah o presnovi *in vitro* s človeškimi hepatociti so odkrili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. CYP2C9 je bil glavni vpleteni izoencim, 2C19, 3A4 in 2D6 pa so bili vpleteni v manjši meri. Glavni identificirani presnovki so bili N-dezmetiln in laktonski presnovek. N-dezmetiln presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski presnovek pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin je sam odgovoren za več kot 90 % aktivnosti v krvi krožečega zaviralca reduktaze HMG-CoA.

Izločanje: Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči približno 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči s sečem.

Približno 5 % se ga s sečem izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja traja približno 19 ur. Razpolovna doba se z večanjem odmerka ne zveča. Geometrijski srednji plazemski očistek znaša približno 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %).

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA v privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje tudi membranski prenosnik OATP-C. Ta prenosnik je pomemben pri izločanju rosuvastatina prek jeter.

Linearnost: Sistemska izpostavljenost rosuvastatina se povečuje sorazmerno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

Posebne populacije

Starost in spol: Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna kot pri odraslih prostovoljcih (glejte poglavje »Pediatrska populacija« spodaj).

Rasa: V farmakokinetičnih študijah so ugotovili približno 2-kratno povečanje srednje vrednosti AUC in C_{maks} pri osebah azijske rase (Japonci, Kitajci, Filipinci, Vietnamci in Korejci) v primerjavi s kavkazijsko raso; pri azijskih Indijcih je bilo povečanje srednje vrednosti AUC in C_{maks} približno 1,3-kratno. Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih razlik v farmakokinetičnih lastnostih pripadnikov kavkazijske rase in temnopolte rase.

Okvara ledvic: V študiji, v katero so bile vključene osebe z različnimi stopnjami okvare ledvic, blaga do zmerna okvara ledvic ni imela vpliva na plazemske koncentracije rosuvastatina ali N-dezmetilnega presnovka. Pri osebah s hudo okvaro ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-dezmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja pri osebah, ki so ne hemodializi, so bile 50 % večje v primerjavi z zdravimi osebami.

Okvara jeter: V študiji, v kateri so sodelovale osebe z različnimi stopnjami okvare jeter, niso dokazali zvečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh osebah, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Ni izkušenj z osebami, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Genetski polimorfizmi: Razporejanje zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportne beljakovine OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih, ki imajo genetske polimorfizme beljakovin SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP), obstaja tveganje povečane izpostavljenosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi genotipov SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA so povezani z višjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) v primerjavi z genotipi SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, vendar pa je pri bolnikih z znanimi specifičnimi vrstami polimorfizmov priporočen nižji dnevni odmerek zdravila Lipocomb.

Pediatrična populacija: Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih 10–17 ali 6–17 let (skupaj 214 bolnikov), kaže, da naj bi bila izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih primerljiva z izpostavitvijo pri odraslih bolnikih. Izpostavljenost rosuvastatinu je bilo mogoče napovedati glede na odmerek in čas v 2-letnem obdobju.

Ezetimib

Absorpcija: Po peroralnem dajanju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid povprečno največjo plazemsko koncentracija (C_{maks}) doseže v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke razpoložljivosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina skoraj netopna v vodnih raztopinah, primernih za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (bogate z maščobami ali brez maščob) ni vplivalo na peroralno biološko razpoložljivost ezetimiba. Ezetimib se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: 99,7 % ezetimiba in od 88 do 92 % ezetimib-glukuronida je vezanega na človeške plazemske beljakovine.

Biotransformacija: Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesju in jetrih s glukuronidno konjugacijo (reakcija faze II) z naknadnim izločanjem v žolč. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. faze). Glavna presnovka učinkovine sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovna doba ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Izločanje: Po peroralnem dajanju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) osebam je vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo določljivosti.

Posebne populacije

Starost in spol: Plazemske koncentracije celotnega ezetimiba so približno 2-krat višje pri starejših (≥ 65 let) kot pri mlajših (18 do 45 let). Zmanjšanje koncentracije holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva pri starejših in mlajših, ki se zdravijo z ezetimibom. Zaradi tega prilagajanje odmerka pri starejših ni potrebno.

Plazemske koncentracije celotnega ezetimiba so rahlo višje (približno 20 %) pri ženskah kot pri moških. Zmanjšanje koncentracije holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva pri moških in ženskah, ki se zdravijo z ezetimibom. Zaradi tega prilagajanje odmerka na osnovi spola ni potrebno.

Okvara ledvic: Po enem samem 10 mg odmerku ezetimiba pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($n = 8$; srednja vrednost $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), se je srednja vrednost AUC za celotni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi osebami ($n = 9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno.

Pri enem bolniku v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljenju z več zdravili, vključno s ciklosporinom) je bila opažena 12-krat večja izpostavljenost celokupnemu ezetimibu.

Okvara jeter: Po enojnem 10 mg odmerku ezetimiba se je srednja vrednost AUC za celoten ezetimib povečala za približno 1,7-krat pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena 5 ali 6 po Child-Pughovi lestvici) v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z več odmerki (10 mg vsakodnevno) pri bolnikih z zmerno okvar jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) se je srednja vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 4-krat na 1. dan in 14. dan v primerjavi z zdravimi osebami. Za bolnike z blago okvar jeter ni potrebno nobeno prilagajanje odmerka. Zaradi neznanih učinkov povečane

izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvar jeter (ocena > 9 po Child-Pughovi lestvici) uporaba zdravila Lipocomb ni priporočena (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih ≥ 6 let podobna farmakokinetiki pri odraslih. Farmakokinetični podatki za pediatrično populacijo mlajšo od 6 let niso na voljo. Klinične izkušnje s pediatričnimi in mladostniškimi bolniki vključujejo bolnike s HoFH, HeFH ali sitosterolemijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah sočasnega dajanja ezetimiba in statinov so bili opaženi toksični učinki v osnovi enaki tistim, ki so običajno povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraženi, kot je bilo opaženo med zdravljenjem, pri katerem so uporabljali samo statine. To je pripisano farmakokinetičnemu in farmakodinamičnemu medsebojnemu delovanju pri zdravljenju s sočasno uporabo. V kliničnih študijah takih interakcij ni bilo. Do miopatij je prišlo samo pri podganah, ki so bile izpostavljene odmerkom, ki so bili večkrat višji od terapevtskega odmerka za ljudi (približno 20-kratnik vrednosti AUC za statine in 500- do 2.000-kratnik vrednosti AUC za aktivne presnovke).

V vrsti preskušanj *in vivo* in *in vitro* ezetimiba, ki so ga dajali samostojno ali sočasno s statini, niso dokazali genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi karcinogenosti ezetimiba so bili negativni. Sočasno dajanje ezetimiba in statinov pri podganah ni bilo teratogeno. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc).

Rosuvastatin: Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifičnih testov za učinke na kanal hERG niso ocenili. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, vendar pa so jih opazili pri živalih ob ravneh izpostavljenosti, ki so podobne kliničnim ravnelem izpostavljenosti, so bile: pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so pri miših, podganah in v manjšem obsegu pri učinkih na žolčnik pri psih, ne pa tudi pri opicah, opazili histopatološke spremembe na jetrih, ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina. Poleg tega so pri opicah in psih pri večjem odmerku opazili testikularno toksičnost. Reprodukativna toksičnost je bila opažena pri podganah, ki so imele manjše število mladičev z manjšo telesno težo in manjšo stopnjo preživetja pri odmerkih, ki so toksični za mater, kjer je bila sistemska izpostavljenost večkrat višja od terapevtske izpostavljenosti.

Ezetimib: Študije pri živalih glede kronične toksičnosti ezetimiba niso identificirale ciljnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so jih štiri tedne zdravili z ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), je bila koncentracija holesterola v cističnem žolču višja od 2,5-krat do 3,5-krat. Vendar pa v enoletni študiji pri psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso opazili povečane pogostnosti holelitiaze ali drugih učinkov na hepatobiliarni sistem. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Litogenega tveganja, povezanega z uporabo terapevtskih odmerkov ezetimiba, ni mogoče izključiti.

Ezetimib ni imel učinka na plodnost samcev ali samic podgan, ni imel teratogenega učinka na miši ali kunce, niti ni vplival na prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal prek pregrade placente brejih samic podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan. Sočasno dajanje ezetimiba z lovastatinom je povzročilo smrt zarodka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

mikrokristalna celuloza (E460) in brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

povidon (E1201)
premeženi natrijev karmelozat (E468)
mikrokristalna celuloza (E460)
manitol (E421)
natrijev lavrilsulfat (E514)
malo substituirana hidroksipropilceluloza (E463)

Ovojnica kapsule

Pokrov: Rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), želatina
Telo: Želatina, rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja po 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 trdih kapsul v pretisnem omotu (OPA/Al/PVC//Al).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02105/017-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.02.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 11. 2018