

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Sorvitimb 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete
 Sorvitimb 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete
 Sorvitimb 15 mg/10 mg filmsko obložene tablete
 Sorvitimb 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete
 Sorvitimb 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.
 10 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.
 15 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.
 20 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.
 40 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

	5 mg/10 mg filmsko obložene tablete	10 mg/10 mg filmsko obložene tablete	15 mg/10 mg filmsko obložene tablete	20 mg/10 mg filmsko obložene tablete	40 mg/10 mg filmsko obložene tablete
laktoza	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,84 mg

Zdravilo vsebuje sledove natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

5 mg/10 mg: bele ali skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako R1 na eni strani tablete. Premer tablete: približno 10 mm.
 10 mg/10 mg: blede rjavkasto-rumene do blede rjavo-rumene, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako R2 na eni strani tablete. Premer tablete: približno 10 mm.
 15 mg/10 mg: blede rožnato-oranžne, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako R3 na eni strani tablete. Premer tablete: približno 10 mm.
 20 mg/10 mg: blede rožnate, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako R4 na eni strani tablete. Premer tablete: približno 10 mm.
 40 mg/10 mg: blede sivkasto-vijolične do blede sivo-vijolične, okrogle, rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi, z vtisnjeno oznako R5 na eni strani tablete. Premer tablete: približno 10 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

PI_Text078166_2	- Updated:	Page 1 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Primarna hiperholesterolemija/homozigotna družinska hiperholesterolemija

Zdravilo Sorvitimb je indicirano kot nadomestno zdravljenje, dodatno ob dieti in drugih oblikah nefarmakološkega zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase), za uporabo pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) ali homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem posameznih učinkovin v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Zdravilo Sorvitimb je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina in ezetimiba v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil, za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (Coronary Heart Disease - CHD) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (Acute Coronary Syndrome - ACS).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, s katero mora med zdravljenjem nadaljevati.

Priporočen odmerek zdravila Sorvitimb je ena tableta na dan. Zdravilo Sorvitimb lahko bolniki jemljejo ob kateri koli uri, s hrano ali brez nje.

Pred prehodom na uporabo zdravila Sorvitimb, mora biti bolnikovo stanje nadzorovano s sočasnim jemanjem ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Sorvitimb mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin te kombinacije v času prehoda.

Zdravilo Sorvitimb ni primerno za uvajanje zdravljenja. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka (če je potrebno) se lahko izvaja samo s posameznima učinkovinama. Po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti.

Sočasno jemanje z adsorbenti žolčnih kislin

Zdravilo Sorvitimb je treba vzeti vsaj 2 uri pred ali najmanj 4 ure po jemanju adsorbentov žolčnih kislin (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši

Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih, ki so starejši od 70 let, je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Druge prilagoditve odmerka zaradi bolnikove starosti niso potrebne.

Ledvična okvara

Bolnikom z blago ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min) je 5 mg. Uporaba odmerka 40 mg/10 mg je pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro kontraindicirana. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba zdravila Sorvitimb kontraindicirana za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena od 5 do 6 po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno prilagajati odmerka. Zdravljenje z zdravilom Sorvitimb ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno (ocena od 7 do 9

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

po Child-Pughovi lestvici) ali hudo (ocena > 9 na lestvici po Child-Pughu) okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Sorvitimb je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu je bila večja pri Azijcih (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih azijskega rodu je 5 mg. Odmerek 40 mg/10 mg je zanje kontraindiciran.

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povzročijo povečano izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv manjši dnevni odmerek rosuvastatina.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Odmerek 40 mg/10 mg je pri nekaterih od teh bolnikov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča pri sočasni uporabi rosuvastatina z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi interakcij s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o alternativnih zdravilih. Če je potrebno, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagodi odmerke rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sorvitimb pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Sorvitimb pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Način uporabe

za peroralno uporabo

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Sorvitimb je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, tudi pri nepojasnjenih vztrajnih povečanih vrednostih transaminaz v serumu in pri vsakem povečanju vrednosti transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (*Upper limit of normal* - ULN),
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin,
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske metode.

Zdravilo Sorvitimb 40 mg/10 mg je kontraindicirano pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

miopatijo oziroma rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerena ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- toksični učinki na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata v anamnezi,
- zloraba alkohola,
- stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija zdravila v plazmi,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasno jemanje fibratov (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na ledvice

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki rosuvastatina, zlasti z odmerkom 40 mg, so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi. Proteinurija je bila v glavnem tubulnega izvora, v večini primerov je bila prehodna ali se je pojavljala v presledkih. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih dogodkih v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg rosuvastatina. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg rosuvastatina, je treba razmisliti o oceni delovanja ledvic.

Učinki na skeletne mišice

O učinkih rosuvastatina na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in redko o rabdomiolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom v vseh odmerkih, še zlasti pa pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg.

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Zelo redko pa so o rabdomiolizi poročali pri monoterapiji z ezetimibom ali ko so ezetimib dodali drugim zdravilom, za katera je znano, da povečajo tveganje za rabdomiolizo. Če na osnovi mišičnih simptomov obstaja sum na miopatijo ali se miopatija potrdi z vrednostjo kreatin fosfokinaze (CPK) nad desetkratno ULN, je treba zdravljenje z ezetimibom, s katerim koli statinom ali s katerim koli drugim zdravilom, ki jih bolnik jemlje sočasno, takoj ukiniti. Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Sorvitimb, je treba seznaniti s tveganjem za miopatijo in jim naročiti, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Sorvitimb prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugega možnega vzroka za njeno povečanje, ker bi to lahko vplivalo na interpretacijo meritev. Če so vrednosti CK močno povečane že ob izhodišču (nad petkratno ULN) je treba v 5 - 7 dneh izvesti potrditveni test. Če je izhodiščna vrednost CK pri ponovni meritvi večja od petkratne ULN, se z zdravljenjem ne sme začeti.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Sorvitimb je treba tako kot druga zdravila, ki vsebujejo zaviralce reduktaze HMG-CoA, predpisovati previdno pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- ledvična okvara,

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- toksični učinki na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata v anamnezi,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija zdravila v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi o razmerju med tveganjem in koristjo zdravljenja. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnika. Če so vrednosti CK močno povečane že ob izhodišču (nad petkratno ULN), se z zdravljenjem ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin v mišicah, šibkosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano z občutkom splošne oslabelosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo zdravnika. Tem bolnikom je treba meriti vrednosti CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če so vrednosti CK izrazito povečane (nad petkratno ULN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi so vrednosti CK enake petkratni ULN ali manjše). Če simptomi izzvenijo in se vrednosti CK vrnejo na normalne, je treba presoditi o ponovni uvedbi zdravila Sorvitimb ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in ob natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje vrednosti CK pri asimptomatskih bolnikih ni upravičeno.

Zelo redko so med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom poročali o imunske posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - *immune-mediated necrotising myopathy*). Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in povečanje serumskih vrednosti kreatin kinaze, ki vztrajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih raziskavah pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, ni bilo dokazov o povečanih učinkih na skeletne mišice. So pa opazili večjo pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati s fibrati (vključno z gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija zdravila Sorvitimb in gemfibrozila ni priporočljiva. Koristi nadaljnjega spreminjanja vrednosti lipidov s sočasno uporabo zdravila Sorvitimb in fibratov je treba skrbno pretehtati glede na možno tveganje pri uporabi takih kombinacij. Sočasna uporaba rosuvastatina v odmerku 40 mg s fibrati je kontraindicirana (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila Sorvitimb ne smejo uporabljati bolniki z resnim akutnim stanjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo ledvično odpoved kot posledico rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

Fusidna kislina

Zdravila Sorvitimb se ne sme uporabljati sočasno z oblikami fusidne kisline za sistemsko uporabo oziroma v obdobju 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, se mora zdravljenje s statinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so poročali o primerih rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje s statini se lahko ponovno začne 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 Sorvitimb in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Učinki na jetra

Zdravilo Sorvitimb je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA uporabljati previdno pri bolnikih, ki prekomerno uživajo alkohol in/ali imajo jetrno bolezen v anamnezi.

Priporočljivo je opraviti teste delovanja jeter pred zdravljenjem in tri mesece po začetku zdravljenja. Če je vrednost transaminaz v serumu večja od trikratne ULN, je treba zdravilo Sorvitimb ukiniti ali zmanjšati odmere. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o povečanih vrednostih jetrnih transaminaz) v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg rosuvastatina.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sorvitimb, zdraviti osnovno bolezen.

V preskušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz (nad trikratno ULN). Na začetku zdravljenja z zdravilom Sorvitimb je treba opraviti teste delovanja jeter (glejte poglavje 4.8).

Rasa

Farmakokinetične raziskave z rosuvastatinom kažejo, da je pri Azijcih izpostavljenost večja kot pri belcih (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci proteaz

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejeli sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili povečano sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Upoštevati je treba tako koristi nižanja lipidov z rosuvastatinom pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemajo zaviralce proteaz, kot možnost za povečane koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z rosuvastatinom in med povečevanjem njegovega odmerka pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Brez prilagoditve odmerka rosuvastatina sočasna uporaba z zaviralci proteaz ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti, ki kažejo na to, so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini ukiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da vsi statini (učinek celotne skupine) povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih primerno zdravljenje enako kot pri formalni sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za vaskularne dogodke pri uporabi statinov. Bolnike s tveganjem (koncentracija glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno spremljati tako klinično kot z biokemijskimi preiskavami, v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila celokupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %. Sladkorna bolezen se je pojavila

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

predvsem pri bolnikih s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov nista dokazani.

Če se pri bolniku, ki prejema zdravilo Sorvitimb in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, z zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Antikoagulant

Če zdravilo Sorvitimb dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (*International Normalised Ratio* – mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Sorvitimb nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se bolniku med uporabo zdravila Sorvitimb pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila Sorvitimb.

Pomožne snovi

Sorvitimb vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Sorvitimb vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki so kontraindicirane:

Ciklosporin: Zdravilo Sorvitimb je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot vrednost pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Sočasno dajanje ni vplivalo na koncentracije ciklosporina v plazmi.

V študiji pri osmih bolnikih s presajeno ledvico in kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so prejemali ustaljen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat), v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V neki drugi študiji je bila pri enem bolniku s presajeno ledvico in hudo okvaro ledvične funkcije, ki je prejemal ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolah, ki so prejemale samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema pri 12 zdravih prostovoljcih je dnevno odmerjanje 20 mg ezetimiba 8 dni in enkratni odmerki 100 mg ciklosporina na 7. dan, povzročilo povprečno 15 % povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja), v primerjavi z enkratnim odmerkom samo 100 mg ciklosporina. Primerjalna študija o vplivu sočasne uporabe ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico ni bila izvedena.

Kombinacije, ki niso priporočljive:

Zaviralci proteaz: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, lahko sočasna

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uporaba zaviralcev proteaz močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte preglednico 1). Na primer v farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih so sočasno uporabo 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema zaviralcema proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) povezali s približno trikratnim povečanjem AUC in približno sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem premisleku o prilagoditvi odmerka rosuvastatina glede na pričakovano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5, preglednica 1).

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko privede do povečanja plazemskih koncentracij rosuvastatina in do povečanega tveganja za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5, preglednica 1).

Fibrati: Sočasna uporaba rosuvastatina in gemfibrozila je privedla do dvakratnega povečanja C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom, lahko pa pride do farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat in drugi fibrati povečajo tveganje za miopatijo pri sočasni uporabi z zaviralci reduktaze HMG-CoA, kar je verjetno posledica tega, da lahko povzročijo miopatijo tudi pri samostojni uporabi. Odmerek 40 mg/10 mg je pri sočasni uporabi s fibratom kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje z odmerkom 5 mg.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in ezetimib, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolniku, ki prejema ezetimib in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba ukiniti (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba ezetimiba s fenofibratom ali gemfibrozilom je povzročila rahlo povečanje koncentracije celokupnega ezetimiba (za približno 1,5-krat oziroma 1,7-krat). Uporabe ezetimiba skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču žolčnika, toda ne pri vseh vrstah živali (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Fusidna kislina: Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem te interakcije (ali je farmakodinamičen, farmakokinetičen ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno potrebno, se mora zdravljenje z rosuvastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Druge interakcije:

Antacidi: Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na njegovo biološko uporabnost. Ta zmanjšana hitrost absorpcije ni klinično pomembna.

Sočasno odmerjanje rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, je privedlo do zmanjšanja koncentracija rosuvastatina v plazmi za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, če so antacid odmerili dve uri po rosuvastatinu. Klinični pomen te

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

interakcije ni bil raziskan.

Antikoagulant: Sočasno odmerjanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. V obdobju trženja pa so poročali o povečanih vrednostih INR pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če ezetimib dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA lahko uvedba zdravljenja z rosuvastatinom ali postopno povečevanje njegovega odmerka privede do povečanja vrednosti INR pri bolnikih, sočasno zdravljenih z antagonistom vitamina K (npr. z varfarinom ali drugimi kumarinskimi antikoagulantami). Prenehanje zdravljenja z rosuvastatinom ali zmanjševanje odmerka rosuvastatina lahko privede do zmanjšanja vrednosti INR. V teh primerih je zaželeno ustrezno spremljanje vrednosti INR.

Eritromicin: Sočasna uporaba rosuvastatina in eritromicina je privedla do zmanjšanja AUC rosuvastatina za 20 % njegove C_{max} za 30 %. Ta interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450: Izsledki raziskav *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka s pomočjo citokroma P450. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira citokroma P450, encima za presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, za katere je znano, da jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Holestiramin: Sočasno jemanje holestiramina je zmanjšalo povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije dodajanje ezetimiba holestiraminu lahko upočasni nižanje LDL-holesterola (glejte poglavje 4.2).

Digoksin: Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati klinično pomembne interakcije z digoksinom.

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ): Sočasna uporaba rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva je povzročila povečanje AUC etinilestradiola za 26 % in AUC norgestrela za 34 %. To zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnega kontraceptiva. Farmakokinetičnih podatkov pri preiskovankah, ki sočasno jemljejo rosuvastatin in HNZ, ni, zato podobnega učinka ne smemo izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preizkušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

Medsebojna delovanja, ki zahtevajo prilagoditve odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1): Kadar je nujno potrebno uporabiti rosuvastatin skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerke rosuvastatina prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno dvakratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu presegla izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, ki se ga vzame brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerka rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerka rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tikagrelor: Tikagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čimer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba tikagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rhabdomiolizo.

Če zdravilo poveča AUC rosuvastatina za manj kot dvakrat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, pri povečanju odmerka rosuvastatina nad 20 mg pa je potrebna previdnost.

Preglednica 1. Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; po padajoči velikosti) iz objavljenih kliničnih preizkušanj

Dvakratno ali več kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratno ↑
ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratno ↑
regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan/dasubavir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑

Manj kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑
itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratno ↑

Zmanjšanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega rosuvastatina. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na sam rosuvastatin.

Povečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”.

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje.

AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan

Pri sočasnem dajanju naslednjih zdravil/kombinacij ni bilo klinično pomembnega učinka na AUC rosuvastatina: aleglitazar 0,3 mg 7 dni; fenofibrat 67 mg 3x/dan 7 dni; flukonazol 200 mg 1x/dan 11 dni; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan 8 dni; ketokonazol 200 mg 2x/dan 7 dni; rifampicin 450 mg 1x/dan 7 dni; silimarín 140 mg 3x/dan 5 dni.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimib ni imel učinka na farmakokinetiko dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ali midazolama. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Pediatrična populacija: Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Sorvitimb je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za razvoj plodu, je tveganje za morebitne škodljive posledice zaviranja reduktaze HMG-CoA pretehta koristi zdravljenja med nosečnostjo. Iz raziskav na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med zdravljenjem s tem zdravilom, ga mora takoj prenehati uporabljati.

Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih, o uporabi ezetimiba kot monoterapije, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Sorvitimb se med dojenjem ne sme uporabljati. Rosuvastatin se izloča v mleko podgan.

Podatkov o njegovem izločanju v mleko žensk ni (glejte poglavje 4.3).

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

Plodnost

Podatkov iz kliničnih preskušanj o vplivu ezetimiba na plodnost pri ljudeh ni. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan; rosuvastatin v večjih odmerkih je imel pri opicah in psih toksične učinke na testise (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu rosuvastatina ali ezetimiba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da so med zdravljenjem poročali o

PI_Text078166_2	- Updated:	Page 11 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

omotici.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- 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).

Povzetek varnostnega profila

Neželeni dogodki pri uporabi rosuvastatina so v glavnem blagi in prehodni. V primerjanih kliničnih preizkušanjih so zaradi neželenih učinkov zdravljenje z rosuvastatinom ukinili pri manj kot 4 % bolnikov.

Profil neželenih učinkov rosuvastatina temelji na podatkih iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja. Spodaj navedene neželene učinke za ezetimib so opazili pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (N = 2.396), in z večjo incidenco kot pri placebo (N = 1.159) ali pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib in statin (N = 11.308), in z večjo incidenco kot pri samem statinu (N = 9.361). Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so bili pridobljeni iz poročil za sam ezetimib ali v kombinaciji s statinom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 2. Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		rosuvastatin	ezetimib
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	trombocitopenija	redki	neznana
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom	redki	
	preobčutljivostne reakcije, vključno z izpuščajem, urtikarijo in anafilaksijo	–	neznana
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sladkorna bolezen ¹	pogosti	–
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	–	občasni
<i>Psihiatrične motnje</i>	depresija	neznana	neznana
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	pogosti	pogosti
	omotica	pogosti	neznana
	polinevropatija	zelo redki	–
	izguba spomina	zelo redki	–
	periferna nevropatija	neznana	–
	motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami)	neznana	–
	parestezija	–	občasni
	miastenija gravis	neznana	–
<i>Očesne bolezni</i>	očesna miastenija	neznana	–
<i>Žilne bolezni</i>	vročinski oblivi, hipertenzija	–	občasni
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega</i>	kašelj	neznana	občasni
	dispneja	neznana	neznana

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>prostora</i>			
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprto	pogosti	neznana
	navzea	pogosti	občasni
	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti
	pankreatitis	redki	neznana
	driska	neznana	pogosti
	suha usta	–	občasni
	gastritis	–	občasni
	napenjanje (flatulenca)	–	pogosti
	dispepsija, gastroezofagalna refluksna bolezen	–	občasni
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	povečane vrednosti jetrnih transaminaz	redki	–
	zlatenica	zelo redki	–
	hepatitis	zelo redki	neznana
	holelitiaza	–	neznana
	holecistitis	–	neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	srbenje	občasni	občasni
	izpuščaj	občasni	občasni
	urtikarija	občasni	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom	neznana	–
	multiformni eritem	–	neznana
	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)	neznana	-
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	pogosti	pogosti
	miopatija (vključno z miozitisom)	redki	neznana
	rabdomioliza	redki	neznana
	artralgija	zelo redki	občasni
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	neznana	–
	bolezni tetiv, včasih z zapleti zaradi rupture	neznana	–
	bolečine v hrbtu	–	občasni
	šibkost mišic	–	občasni
	bolečine v udih	–	občasni
	mišični krči, bolečina v vratu	–	občasni
	sindrom, podoben lupusu	redki	–
	pretrganje mišice	redki	–
<i>Bolezni sečil</i>	hematurija	zelo redki	–
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	ginekomastija	zelo redki	–
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija	pogosti	občasni
	edemi	neznana	–
	periferni edemi	–	občasni
	utrujenost	–	pogosti
	bolečina v prsnem košu, bolečine	–	občasni
<i>Preiskave</i>	povečane vrednosti ALT in/ali AST	–	pogosti
	povečana vrednost CPK v krvi, povečana vrednost gama-glutamyltransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov	–	občasni

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče ≥ 5.6 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečane vrednosti trigliceridov, anamneza hipertenzije).

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pojavnost neželenih učinkov po navadi odvisna od velikosti odmerka.

Opis izbranih neželenih učinkov

Učinki na ledvice: Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulnega izvora. Povečanje vrednosti beljakovin v urinu z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali so opazili pri manj kot 1 % bolnikov ob nekem času med zdravljenjem z odmerki 10 mg in 20 mg in pri približno 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg. Manjše povečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri odmerku 20 mg. V večini primerov se proteinurija zmanjša ali spontano izgine ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov iz kliničnih preizkušanj in iz obdobja trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili hematurijo. Podatki iz kliničnih preizkušanj kažejo na majhno pojavnost.

Učinki na skeletne mišice: O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov rosuvastatina, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano povečanje vrednosti CK. Povečanje je bilo v večini primerov blago, asimptomatsko in prehodno. Če se vrednost CK poveča (na več kot petkratno ULN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

Učinki na jetra: Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje vrednosti transaminaz. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavi rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem o povečanju vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

Laboratorijske vrednosti:

V kliničnih študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli ezetimib, je bila pojavnost klinično pomembnih povečanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq$ trikratna ULN, večkrat zaporedoma) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih sočasne uporabe zdravil je pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna povečanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob nadaljnjem zdravljenju vrnila na izhodiščne (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preizkušanjih z ezetimibom so o povečanju vrednosti CPK na več kot desetkratno ULN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo ezetimib, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so jemali placebo, ter pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno jemali ezetimib in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. Z uporabo ezetimiba ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih skupinah (placebo ali samo statin) (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

V 52-tedenskem kliničnem preizkušanju z rosuvastatinom pri otrocih in mladostnikih so povečanje vrednosti kreatin kinaze na več kot desetkratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih.

V študiji z ezetimibom, ki je vključevala pediatrične bolnike (stare od 6 do 10 let) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo (n = 138), so povečanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq$ trikratna ULN, večkrat zaporedoma) opazili pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % pri skupini, ki je prejela placebo. Povečanih vrednosti CPK ($\geq$ desetkratna ULN) ni bilo. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

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:

Javna agencija 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 primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

Rosuvastatin

Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti CK. Hemodializa verjetno ne bo prinesla koristi.

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih preiskovancev, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih ezetimiba 5000 mg/kg pri podganah in miših ter 3000 mg/kg pri psih niso opazili toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z ezetimibom. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, kombinacije različnih zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA06.

Rosuvastatin

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost

PI_Text078166_2	- Updated:	Page 15 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekursor holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina so jetra, tarčni organ za zmanjševanje ravni holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice, s čimer poveča privzem in katabolizem LDL, in v jetrih zavira nastajanje VLDL. Na tak način zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje povečano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zveča raven holesterola HDL. Zmanjšuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zveča raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/holesterol HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/holesterol HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 3: Odziv na odmerke 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 neHDL	apoB	apoA-I
placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapevtski učinek je dosežen v enem tednu po začetku zdravljenja, 90 % maksimalnega odziva pa v dveh tednih. Maksimalni odziv je običajno dosežen po štirih tednih in se potem vzdržuje.

Klinična učinkovitost in varnost

Rosuvastatin je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje, ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, na primer sladkornih bolnikov ali pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Združeni podatki iz raziskav III. faze kažejo, da je rosuvastatin učinkovit pri zdravljenju večine bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb, pri čemer zniža raven holesterola (srednja izhodiščna raven holesterola LDL približno 4,8 mmol/l) na ciljno raven, ki jo priporočajo v smernicah Evropskega združenja za aterosklerozo (*European Atherosclerosis Society* - EAS, 1998). Pri približno 80 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 10 mg, se je raven holesterola LDL znižala na ciljno raven, ki jo priporočajo smernice EAS (manj kot 3 mmol/l).

V veliki raziskavi s pospešenim titriranjem odmerka je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo prejelo od 20 mg do 80 mg rosuvastatina. Vsi odmerki so pokazali koristen učinek na lipidne parametre in doseganje ciljnih vrednosti. Po titriranju dnevnega odmerka na 40 mg (12 tednov zdravljenja) se je vrednost holesterola LDL zmanjšala za 53 %. 33 % bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (manj kot 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprti študiji s pospešenim titriranjem odmerka so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali odziv na zdravljenje z odmerki od 20 mg do 40 mg. Vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za povprečno 22 %.

Ezetimib

Mehanizem delovanja

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ezetimib sodi v nov razred zdravil za zmanjševanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je aktiven po peroralnem jemanju in ima drugačen mehanizem delovanja kot drugi razredi zdravil za zmanjševanje ravni holesterola (npr. statini, adsorbenti 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 epitelnih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar privede do zmanjšane prenosa holesterola iz črevesja v jetra. Statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih. Ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju ravni holesterola. V dvotedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib, v primerjavi s placebom, zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Farmakodinamični učinki

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

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in holesterola LDL ter obratno sorazmerni z vrednostmi holesterola HDL.

Uporaba ezetimiba s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z akutnim koronarnim sindromom v anamnezi.

Klinična učinkovitost in varnost

V primerjanih kliničnih študijah je ezetimib pri bolnikih s hiperholesterolemijo samostojno ali v kombinaciji s statinom pomembno zmanjšal vrednost celokupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (holesterol LDL), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter povečal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (holesterol HDL).

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji, v kateri je sodelovalo 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so že bili prejemali samostojno zdravljenje s statinom in niso dosegli ciljnih vrednosti holesterola LDL po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (*National Cholesterol Education Program – NCEP*) (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne vrednosti), so preiskovance naključno razporedili v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemali bodisi ezetimib 10 mg bodisi placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejemali statine in ob začetku študije niso dosegli ciljnih vrednosti holesterola LDL (~ 82 %), je ob zaključku študije ciljne vrednosti doseglo značilno več bolnikov iz skupine z ezetimibom (72 %), v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Ustrezno zmanjšanje vrednosti holesterola LDL se je pomembno razlikovalo (za 25 % pri ezetimibu in za 4 % pri placebu). Poleg tega je ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno zmanjšal vrednosti celokupnega holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter povečal vrednosti holesterola HDL, v primerjavi s placebom. Ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini je, glede na izhodiščno vrednost, srednjo vrednost C-reaktivnega proteina zmanjšal za 10 %, placebo pa za 0 %.

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom primerjanih študijah, v katerih je sodelovalo 1.719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib v odmerku 10 mg, v primerjavi s placebom, pomembno zmanjšal celokupni holesterol (za 13 %), holesterol LDL (za 19 %), apolipoprotein B (za 14 %) in trigliceride (za 8 %) ter povečal holesterol HDL (za 3 %). Poleg tega ezetimib ni vplival na plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vpliva na protrombinski čas in, kot druga zdravila za zmanjševanje ravni lipidov, ni zaviral tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze.

Rosuvastatin/ezetimib

Klinična učinkovitost in varnost

V 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preizkušanju 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 podvojitve 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, $p < 0,001$).

6-tedenska, randomizirana študija je bila zasnovana za raziskovanje učinkovitosti in varnosti monoterapije rosuvastatina v odmerku 40 mg ali kombinacije rosuvastatina z ezetimibom v odmerku 10 mg pri bolnikih z visokim tveganjem za koronarno srčno bolezen (n = 469). Pomembno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo rosuvastatin, je doseglo ciljno vrednost ATP III LDL-holesterola (< 100 mg/dl, 94,0 % v primerjavi z 79,1 %, $p < 0,001$) ter opcijsko ciljno vrednost holesterola LDL (< 70 mg/dl) za bolnike z zelo visokim tveganjem (79,6 % v primerjavi s 35,0 %, $p < 0,001$). Kombinacija rosuvastatina in ezetimiba je pomembno bolj zmanjšala koncentracijo holesterola LDL kot sam rosuvastatin (-69,8 % v primerjavi z -57,1 %, $p < 0,001$). Pri uporabi kombinacije rosuvastatina in ezetimiba so se pomembno ($p < 0,001$) izboljšali tudi drugi parametri profila lipidov/lipoproteinov.

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Rosuvastatin

Absorpcija

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna.

Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno 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, v glavnem na albumin.

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10-odstotna). *In vitro* presnovne študije na človeških jetrnih celicah kažejo, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Ključni izoencim je bil CYP2C9, v manjšem obsegu so bili vključeni 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna identificirana presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski presnovek pa velja za klinično neaktivnega. Rosuvastatin sam je

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nosilec več kot 90 % aktivnosti pri zaviranju reduktaze HMG-CoA v obtoku.

Izločanje

Okoli 90 % odmerka rosuvastatina se v nespremenjeni obliki izloči z blatom (absorbirana in neabsorbirana učinkovina), preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja je približno 19 ur. Razpolovna doba izločanja se s povečanjem odmerka ne poveča. Srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov na uro (koeficient variacije znaša 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. 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 »Pediatrska populacija«, spodaj).

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in C_{max} pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do približno 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki med belci in črnci.

Okvara ledvic

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerna ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, plazemska koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri preiskovancih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, povečane izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, niso ugotovili. Vendar pa je bila pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. S preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, ni izkušenj.

Genetski polimorfizmi

Porazdelitev zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih, ki imajo genetske polimorfizme beljakovin SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP), obstaja tveganje za povečano izpostavljenosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi genotipov SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA so povezani z večjo 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, za katere je znano, da imajo te specifične vrste polimorfizmov, priporočen nižji dnevni odmerek.

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

rosuvastatina.

Pediatrična populacija

Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih podobna ali manjša kot izpostavljenost pri odraslih bolnikih. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v dveletnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmerke in čas.

Ezetimib

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se ezetimib hitro absorbira in obsežno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, primernih za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost ezetimiba, danega v obliki tablet v odmerku 10 mg. Ezetimib se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

99,7 % ezetimiba in od 88 do 92 % ezetimib-glukuronida se veže na humane plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni spojini, ki ju zaznamo v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno od 10 do 20 % celotne učinkovine, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno od 80 do 90 % celotne učinkovine v plazmi. Tako ezetimib kot ezetimib-glukuronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazano je pomembo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Izločanje

Po peroralnem dajanju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh celokupni ezetimib predstavljal približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 %, zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah ni bilo več zaznati radioaktivnosti v plazmi.

Posebne populacije:

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih, starih 6 let in več, podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 let, ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

Starejši

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših (65 let in več) približno dvakrat večje kot pri mlajših (od 18 do 45 let). Zmanjšanje ravni holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva med starejšimi in mlajšimi preiskovanci, zdravljenimi z ezetimibom. Pri starejših zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara jeter

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena 5 ali 6 po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat, v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) se je povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 4-krat na 1. in na 14. dan, v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagajati. Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena > 9 po Child-Pughovi lestvici) uporaba ezetimiba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni kreatininski očistek $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat, v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($n = 9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Bolnik v tej študiji, ki je imel presajeno ledvico in je bil zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom, je imel 12-krat večjo izpostavljenost celokupnemu ezetimibu.

Spol

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo večje (približno 20 %) kot pri moških. Zmanjšanje ravni holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva med ženskami in moškimi. Zato odmerjanja na podlagi spola ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rosuvastatin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti: v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so, pri miših, podganah in, v manjši meri, z učinki na žolčnik, pri psih, opazili histopatološke spremembe jeter (verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina), niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so opazili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja in razvoja, z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, pri čemer je sistemska izpostavljenost nekajkrat presežala terapevtsko izpostavljenost.

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib (v odmerku večjem ali enakem $0,03 \text{ mg/kg/dan}$), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za od 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan , niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in statini so bili opaženi toksični učinki predvsem tisti, ki so značilno povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri zdravljenju s samimi statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Miopatije so se pri podganah pojavile šele po izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskega odmerka pri

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ljudeh (približno 20-krat večja vrednost AUC za statine in od 500 do 2000-krat večja AUC za aktivne presnovke).

V seriji preizkušanj *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju bodisi pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi kancerogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število deformacij skeleta (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenec). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je privedla do učinkov na plod, ki so bili smrtni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza
manitol (E421)
krospovidon tip A
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E470b)
povidon K30
natrijev lavrilsulfat (E487)
koloidni, brezvodni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin
rumeni železov oksid (E172) – samo za 10 mg/10 mg in 15 mg/10 mg
rdeči železov oksid (E172) – samo za 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 40 mg/10 mg
črni železov oksid (E172) – samo za 40 mg/10 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1.3.1	Rosuvastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/19/02549/001-055

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 2. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 8. 2024