

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ziviba 5 mg/10 mg potahované tablety
Ziviba 10 mg/10 mg potahované tablety
Ziviba 20 mg/10 mg potahované tablety
Ziviba 40 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ziviba 5 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Ziviba 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Ziviba 20 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Ziviba 40 mg/10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 40 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta přípravku Ziviba 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg obsahuje 200,5 mg monohydrátu laktózy a 1,669 mg sodíku.

Jedna potahovaná tableta přípravku Ziviba 40 mg/10 mg obsahuje 205,5 mg monohydrátu laktózy a 1,669 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Ziviba 5 mg/10 mg potahované tablety

Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, které mají na jedné straně vyraženo „EL 5“.

Ziviba 10 mg/10 mg potahované tablety

Béžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, které mají na jedné straně vyraženo „EL 4“.

Ziviba 20 mg/10 mg potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, které mají na jedné straně vyraženo „EL 3“.

Ziviba 40 mg/10 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, které mají na jedné straně vyraženo „EL 2“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Ziviba je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni rosuvastatinem a ezetimibem, jež jsou podávány současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, a to jako doplněk diety k léčbě primární hypercholesterolemie.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ziviba je indikován k substituční léčbě u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni rosuvastatinem a ezetimibem, jež jsou podávány současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient má být na vhodné dietě snižující lipidy a v průběhu léčby přípravkem Ziviba má v této dietě pokračovat.

Přípravek Ziviba není vhodný pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud jsou potřeba, mají být provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci o odpovídající síle.

Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě. Doporučená dávka přípravku je jedna tableta denně.

Souběžné podávání se sekvestranty žlučových kyselin

Přípravek Ziviba se má podávat buď ≥ 2 hodiny před podáním sekvestrantu žlučových kyselin, nebo ≥ 4 hodiny po jeho podání (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ziviba u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, na jejich základě však nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

U pacientů starších než 70 let se doporučuje úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud jsou potřeba, mají být provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci o odpovídající síle.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min) je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. Dávka 40 mg/10 mg je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikována.

Používání přípravku Ziviba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre 5 až 6) není nutná žádná úprava

dávkování. Léčba přípravkem Ziviba se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) nebo těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre > 9) (viz body 4.4 a 5.2.). U pacientů s aktivním onemocněním jater je přípravek Ziviba kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U asijských subjektů byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Přípravek Ziviba 40 mg/10 mg je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfismus

Je známo, že specifické typy genetického polymorfismu mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). Pacientům, u kterých jsou takové specifické typy polymorfismu známy, se doporučuje podávat nižší denní dávku přípravku Ziviba.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů s predispozičními faktory k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4). Přípravek Ziviba 40 mg/10 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je přípravek Ziviba podáván souběžně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz, včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, je třeba zvážit jiné možnosti léčby, a pokud je to nezbytné, je třeba zvážit dočasné vysazení léčby přípravkem Ziviba. V případech, kdy je souběžné podávání těchto léčiv s přípravkem Ziviba nevyhnutelné, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5)

Způsob podání

K perorálnímu podání

Přípravek Ziviba se má užívat jednou denně ve stejnou dobu s jídlem, či bez jídla. Tableta má být spolknuta celá a má být zapita vodou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Ziviba je kontraindikován v případě:

- přecitlivělosti na léčivé látky (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- aktivního jaterního onemocnění, včetně nevysvětlených přetrvávajících zvýšení sérových transamináz a zvýšení sérových transamináz, které třikrát převyšuje horní limit normálních hodnot (ULN) (viz bod 4.4).
- těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají odpovídající antikoncepční opatření (viz bod 4.6).
- těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2).
- u pacientů s myopatií (viz bod 4.4).
- u pacientů, kterým je souběžně podáván cyklosporin (viz bod 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi takové faktory patří:

- středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min).
- hypotyreóza.
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch.

- předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy nebo fibrátu.
- abúzus alkoholu.
- situace, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu.
- asijský původ.
- souběžné používání fibrátů (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rabdomyolýza. Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je četnost hlášení výskytu rabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem při sledování po uvedení na trh vyšší u dávk 40 mg.

Při sledování účinků ezetimibu po uvedení na trh byly popsány případy myopatie a rabdomyolýzy. Rabdomyolýza však byla v monoterapii ezetimibem hlášena velmi vzácně, a stejně tak velmi vzácně byla hlášena při přidání ezetimibu k jiným lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rabdomyolýzy.

Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinkinázy, je nutné přípravek Ziviba a kterékoli z léků, o nichž je známo, že je s nimi spojeno zvýšené riziko rabdomyolýzy a které pacient užívá souběžně, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž je zahajována léčba, je nutné upozornit na to, aby urychleně informovali lékaře o jakékoli nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Bylo hlášeno několik případů, kdy statiny nově vyvolaly onemocnění myastenia gravis nebo oční myastenii nebo zhoršily již existující myastenii gravis či oční myastenii (viz bod 4.8). V případě zhoršení příznaků má být podávání přípravku Ziviba ukončeno. Při (opakovaném) podávání stejného nebo jiného statinu byla hlášena recidiva.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) nemá být stanovována po těžké fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hladin CK, která může zkreslit interpretaci výsledků.

Pokud jsou výchozí hladiny CK při zahájení léčby významně zvýšené (> 5× ULN), je nutné za 5–7 dní provést potvrzovací test. Jestliže opakovaný test potvrdí výchozí hodnotu CK > 5× ULN, léčba nemá být zahájena.

Před léčbou

Stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductázy má být přípravek Ziviba předepisován s opatrností u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rabdomyolýze. Mezi takové faktory patří:

- porucha funkce ledvin;
- hypotyreóza;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch;
- předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy nebo fibrátu;
- abúzus alkoholu;
- věk > 70 let;
- situace, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin (viz bod 4.2, 4.5 a 5.2);
- souběžné používání fibrátů.

U těchto pacientů má být posouzeno riziko léčby vzhledem k možnému přínosu a doporučuje se klinické monitorování. Pokud jsou výchozí hladiny CK při zahájení léčby významně zvýšeny (> 5× ULN), nemá být léčba zahájena.

Během léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, svalovou slabost nebo

křeče, a to zejména pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů má být stanovena hladina CK. Pokud dojde k výraznému zvýšení hladiny CK ($> 5 \times \text{ULN}$) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí každodenní diskomfort (i když jsou hodnoty CK $\leq 5 \times \text{ULN}$), má být léčba přerušena. Pokud příznaky odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem nebo jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není nutné hladiny CK pravidelně sledovat.

Velmi vzácně byla v průběhu léčby statiny, včetně rosuvastatinu, nebo po takové léčbě hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává bez ohledu na vysazení léčby statiny.

V klinických hodnoceních nebyly u malého počtu pacientů, jimž byl souběžně podáván rosuvastatin a další přípravky, zjištěny žádné známky zvýšeného výskytu nežádoucích účinků na kosterní svaly. U pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy společně s deriváty kyseliny fibrové, včetně gemfibrozilu, cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byla zjištěna zvýšená incidence myozitidy a myopatie. Pokud je gemfibrozil podáván souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy, zvyšuje riziko myopatie.

Kombinace přípravku Ziviba a gemfibrozilu se proto nedoporučuje. Přínos dalších úprav hladin lipidů kombinovaným použitím přípravku Ziviba s fibráty má být pečlivě zvážen oproti možným rizikům takových kombinací. Dávka 40 mg rosuvastatinu je při souběžném používání fibrátů kontraindikována (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Přípravek Ziviba nemá být podáván pacientům s akutním závažným onemocněním, které svědčí o myopatii, nebo predisponovaným k rozvoji selhání ledvin v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, rozsáhlý chirurgický zákrok, trauma, těžké metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

Účinky na játra

V kontrolovaných studiích souběžného podávání přípravků u pacientů, jimž byl podáván ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz ($\geq 3 \times$ horní hranice normálu [ULN]).

Tři měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem se doporučuje provedení jaterních testů. Pokud je hladina sérových transamináz vyšší než trojnásobek horního limitu normálních hodnot, má být rosuvastatin vysazen nebo má být snížena jeho dávka. Četnost hlášení závažných jaterních příhod (spočívajících většinou ve zvýšení hladin jaterních transamináz) při sledování po uvedení přípravku na trh je vyšší u dávky 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je nutné před zahájením léčby přípravkem Ziviba léčit základní onemocnění.

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní insuficiencí podávání přípravku Ziviba nedoporučuje (viz bod 5.2).

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní reakce, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), jež by mohly být život ohrožující nebo smrtelné. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné rosuvastatin okamžitě vysadit a zvážit jinou léčbu.

Pokud u pacienta při používání rosuvastatinu nastala závažná reakce, jako je SJS nebo DRESS, nesmí být u tohoto pacienta léčba rosuvastatinem již nikdy znovu zahájena.

Onemocnění jater a alkohol

Přípravek Ziviba má být u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater, používán s opatrností.

Účinky na ledviny

Při vyšetření moči diagnostickými proužky byla u pacientů, jimž byly podávány vyšší dávky rosuvastatinu, a to především 40 mg, zjištěna proteinurie, která byla většinou tubulárního původu a ve většině případů byla přechodného nebo občasného charakteru. Neprokázalo se, že by proteinurie byla předzvěstí akutního či progresivního onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Četnost hlášení závažných renálních příhod při sledování po uvedení přípravku na trh je vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených

dávku 40 mg má být zvaženo hodnocení funkce ledvin během běžného sledování.

Intersticiální plicní onemocnění

Při užívání některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, a to zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Konkrétní příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, úbytek hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění, má být léčba statiny ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny jako kategorie léčiv zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem budoucího vzniku diabetu mohou vyvolat stupeň hyperglykemie, který již vyžaduje diabetologickou péči.

Toto riziko je však převáženo snížením vaskulárního rizika, a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Ohrožení pacienti (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů, jimž bylo podáváno placebo, a to většinou u pacientů majících hodnoty glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Ziviba přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Cyklosporin: Viz bod 4.3 a 4.5.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s fibráty nebyla stanovena (viz výše a body 4.3 a 4.5).

Při podezření na cholelitiázu je pacientům užívajícím přípravek Ziviba a fenofibrát indikováno vyšetření žlučníku, a tato léčba musí být ukončena (viz body 4.5 a 4.8).

Kyselina fusidová

Přípravek Ziviba nesmí být podáván souběžně se systémovou aplikací kyseliny fusidové nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové použití kyseliny fusidové považováno za nezbytné, musí být po dobu podávání kyseliny fusidové léčba statinem vysazena. U pacientů, jimž byla podávána kombinace kyseliny fusidové a statinů, byla hlášena rabdomyolýza (včetně smrtelných případů) (viz bod 4.5). Pacienti mají být poučeni o tom, že pokud zaznamenají jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti, mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc. Léčba statiny může být znovu zahájena sedm dnů po podání poslední dávky kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je nutné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, má být potřeba souběžného podávání přípravku Ziviba a kyseliny fusidové zvažena pouze v individuálních případech, a to pod pečlivým lékařským dohledem.

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit přínos léčby přípravkem Ziviba v podobě snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, i možné zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Souběžné podávání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku Ziviba (viz body 4.2 a 4.5).

Rasa

Výsledky farmakokinetických studií rosuvastatinu svědčí o zvýšené expozici u asijských subjektů ve srovnání s příslušníky bílé rasy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ziviba u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena, a proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje.

Ziviba obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ziviba obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

Cyklosporin: Souběžné podávání přípravku Ziviba společně s cyklosporinem je kvůli obsahu rosuvastatinu kontraindikováno (viz bod 4.3). Během souběžného podávání rosuvastatinu a cyklosporinu byly hodnoty AUC rosuvastatinu průměrně 7krát vyšší než hodnoty zjištěné u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.3). Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledviny s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podání jediné 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (ve 2,3násobném až 7,9násobném rozmezí) zvětšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, jíž byl ezetimib podáván samostatně v jiné studii (n=17). V jiné studii byla u pacienta po transplantaci ledviny s těžkou renální insuficiencí, jemuž byl podáván cyklosporin a několik dalších léků, zjištěna 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, jimž byl podáván pouze ezetimib. V překřížené studii se dvěma obdobími provedené u 12 zdravých subjektů vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC u cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s užitím jediné 100mg dávky samostatně podávaného cyklosporinu. Kontrolovaná studie účinku souběžného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledviny nebyla dosud provedena.

Kombinace, které se nedoporučují

Inhibitory proteáz: Souběžné užívání inhibitoru proteáz může výrazně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když přesný mechanismus interakce není znám (viz tabulka v bodě 4.5). Například ve farmakokinetické studii u zdravých dobrovolníků bylo souběžné podávání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) spojeno s přibližně trojnásobným zvětšením AUC rosuvastatinu, respektive se sedminásobným zvýšením C_{max}. Souběžné podávání rosuvastatinu a některých kombinací inhibitorů proteáz je možné vzít v úvahu po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5).

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro určité transportní proteiny, včetně transportního proteinu OATP1B1, který odpovídá za vychytávání játry (hepatický uptake), a efluxního transportního proteinu BCRP. Souběžné podávání přípravku Ziviba s léčivými přípravky, které tyto transportní proteiny inhibují, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5).

Gemfibrozil a další přípravky snižující hladinu lipidů: Souběžné používání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4). Souběžné podávání gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,7krát). Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná farmakokineticky významná interakce mezi rosuvastatinem a fenofibrátem, může však nastat farmakodynamická interakce. Souběžné podávání fenofibrátu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát).

Fenofibrát a další fibráty zvyšují riziko myopatie, jsou-li podávány souběžně s inhibitory HMG-CoA reduktázy, a to pravděpodobně proto, že při samostatném podávání mohou vyvolat myopatii.

U pacientů, jimž je podáván fenofibrát a ezetimib, by si měli lékaři být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Při podezření na cholelitiázu je pacientům užívajícím ezetimib a fenofibrát indikováno vyšetření žlučníku, a tato léčba musí být vysazena (viz bod 4.8). Souběžné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo hodnoceno. Fibráty mohou zvýšit exkreci cholesterolu do žluči, což vede k cholelitiáze. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvýšil cholesterol ve žluči ve žlučníku, nebylo tomu však u všech živočišných druhů (viz bod 5.3). V souvislosti s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit litogenní riziko.

Dávka 40 mg/10 m je při souběžném užívání fibrátů kontraindikována (viz body 4.3 a 4.4).

Kyselina fusidová: Při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny se může zvyšovat riziko myopatie, včetně rabdomyolýzy. Mechanismus této interakce (bez ohledu na to, zda jde o interakci farmakodynamickou, farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů, jimž byla podávána tato kombinace, byla hlášena rabdomyolýza (včetně smrtelných případů).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí být po dobu léčby kyselinou fusidovou vysazeno podávání rosuvastatinu. Viz též bod 4.4.

Další interakce

Antacida: Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu přibližně o 50 %. Tento účinek byl menší, pokud bylo antacidum podáno 2 hodiny po rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl hodnocen.

Souběžné podávání antacid snížilo míru absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Tato snížená míra absorpce není považována za klinicky významnou.

Erytromycin: Souběžné podávání rosuvastatinu a erytromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC_{0-t} a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Tato interakce může být způsobena zvýšením střevní motility vyvolaným erytromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukazují, že rosuvastatin není inhibitorem ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin pro tyto izoenzymy slabým substrátem. Proto nejsou očekávány lékové interakce vyplývající z metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) ani mezi rosuvastatinem a ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

V preklinických studiích bylo zjištěno, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivy, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Vysazení rosuvastatinu nebo snížení jeho dávky může mít za následek snížení INR. V těchto případech je žádoucí odpovídající sledování INR.

Souběžné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) ve studii u dvanácti zdravých dospělých mužů nemělo žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily informace o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů, jimž byl k warfarinu nebo fluindionu přidán ezetimib. Pokud se přípravek Ziviba přidává k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je nutné odpovídajícím způsobem sledovat INR (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/hormonální substituční léčba (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a ke zvětšení AUC norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení plazmatických hladin je nutné vzít v úvahu při stanovení dávek perorálního kontraceptiva. U subjektů, jimž je souběžně podáván rosuvastatin a aplikována HRT, nejsou dostupné

žádné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému účinku. Tato kombinace však byla podávána velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře snášena. V klinických interakčních studiích neměl ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Cholestyramin: Souběžné podávání cholestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin LDL cholesterolu může být v důsledku přidání ezetimibu ke cholestyraminu touto interakcí oslabeno (viz bod 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Souběžné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvětšení AUC rosuvastatinu u subjektů s hypercholesterolemií (viz níže uvedená tabulka). Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze z hlediska nežádoucích účinků vyloučit (viz bod 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit renální exkreci rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. I když přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné používání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Jiné léčivé přípravky: Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce mezi rosuvastatinem a digoxinem.

V klinických interakčních studiích neměl ezetimib při souběžném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu ani midazolamu. Cimetidin neměl při souběžném podávání s ezetimibem žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též níže uvedená tabulka): Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, má být upraveno dávkování. Pokud je očekávané zvýšení expozice (AUC) přibližně dvojnásobné nebo vyšší, začněte s dávkou 5 mg rosuvastatinu jednou denně. Maximální denní dávka má být upravena tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu pravděpodobně nepřekročila expozici při podávání 40 mg rosuvastatinu denně užívaného bez interagujících léčivých přípravků, např. rosuvastatin 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a rosuvastatin 10 mg s kombinací ritonavir/atazanavir (3,1násobné zvýšení).

Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižujícím se dle velikosti) z publikovaných klinických studií

Režim dávkování interagujícího léčiva	Režim dávkování rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobné ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobné ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobné ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dnů	10 mg, jednorázově	2,8násobné ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobné ↑
Glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobné ↑

Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobné ↑
Klopidogrel 300 mg (nasycovací dávka), poté v dávce 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobné ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobné ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobné ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není k dispozici	1,4násobné ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg OD, 14 dnů	**1,2násobné ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dnů	10 mg, jednorázově	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dnů	40 mg, 7 dnů	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dnů	10 mg, jednorázově	↔
Fenofibrát 67 mg TID, 7 dnů	10 mg, 7 dnů	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dnů	20 mg, jednorázově	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dnů	80 mg, jednorázově	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Bajkalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓

*Údaje uváděné jako Xnásobná změna představují jednoduchý poměr mezi souběžným podáváním a samostatně podávaným rosuvastatinem. Údaje uváděné jako % změny představují % rozdíl vzhledem k samostatně podávanému rosuvastatinu. Zvýšení je označeno „↑“, žádná změna jako „↔“, pokles jako „↓“.

**Bylo provedeno několik studií interakce s různými dávkami rosuvastatinu. Tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

OD = jednou denně, BID = dvakrát denně, TID = třikrát denně, QID = čtyřikrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Ziviba je v těhotenství a během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy ve fertilním věku musí používat odpovídající antikoncepční opatření.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Vzhledem k tomu, že jsou cholesterol a další produkty biosyntézy cholesterolu nezbytné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad přínosem léčby během těhotenství. Studie na zvířatech přinesly omezené důkazy o reprodukční toxicitě (viz bod 5.3). Pokud pacientka během používání přípravku Ziviba otěhotní, je třeba léčbu okamžitě ukončit.

Ezetimib:

O použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Studie na zvířatech zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Rosuvastatin:

Rosuvastatin je vylučován do mateřského mléka potkanů. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3).

Ezetimib:

Studie na potkanech prokázaly, že je ezetimib vylučován do mateřského mléka. Není známo, zda je ezetimib vylučován do lidského mateřského mléka.

Fertilita

O vlivu ezetimibu nebo rosuvastatinu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Ezetimib neměl žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů, rosuvastatin ve vyšších dávkách vykazoval testikulární toxicitu u opic a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ziviba nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky rosuvastatinu a/nebo ezetimibu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu, že v průběhu léčby se může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích bylo v důsledku nežádoucích účinků ze studií vyřazeno méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům nebo společně se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Podobně byla míra vysazení ezetimibu z důvodu nežádoucích účinků srovnatelná a placebem.

Tabulka shrnující nežádoucí účinky

Četnost nežádoucích příhod je uváděna v níže uvedeném pořadí:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné $< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie ²		Trombocytopenie ⁵
Poruchy imunitního systému			Reakce přecitlivělosti, včetně angioedému ²		Přecitlivělost (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) ⁵
Endokrinní poruchy	Diabetes melitus ^{1,2}				

Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu ³			
Psychiatrické poruchy					Deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{2,4} , závrat ²	Parestezie ⁴		Polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	Periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně insomnie a nočních můr) ² , závrat ⁵ , parestezie ⁵ , myastenia gravis
Cévní poruchy		Nával horka ³ , hypertenze ³			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel ³			Kašel ² , dyspnoe ^{2,5}
Gastrointestinální poruchy	Zácpa ² , nevolnost ² , abdominální bolest ^{2,3} , průjem ³ , flatulence ³	Dyspepsie ³ , Gastroezofageální refluxní choroba ³ , nevolnost ³ , suchá ústa ⁴ , gastritida ⁴	Pankreatitida ²		Průjem ² , pankreatitida ⁵ , zácpa ⁵
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení jaterních transamináz ²	Ikterus ² , hepatitida ²	Hepatitida ⁵ , cholelitiáza ⁵ , cholecystitida ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus ^{2,4} , vyrážka ^{2,4} , kopřivka ^{2,4}			Stevens-Johnsonův syndrom ² , multiformní erytém ⁵ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pohybové tkáně	Myalgie ^{2,4}	Artralgie ³ , svalové spazmy ³ , bolest krku ³ , bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest v končetině ⁴	Myopatie (včetně myozitidy) ² , rabdomyolýza ² , lupus like syndrom ² , ruptura svalu ²	Artralgie ²	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach někdy zkomplikované rupturou ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopatie/rabdomyolýza ⁵ (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie ²	

Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekomastie ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie ² , únava ³	Bolest na hrudi ³ , bolest ³ , astenie ⁴ , periferní edém ⁴			Edém ² , astenie ⁵
Vyšetření	Zvýšená ALT a/nebo AST ⁴	Zvýšená ALT a/nebo AST ³ , zvýšená hladina CPK v krvi ³ , zvýšená gamaglutamyltransferáza ³ , abnormální funkční jaterní testy ³			
Poruchy oka					Oční myastenie

¹Pokud jde o rosuvastatin, bude četnost výskytu záviset na přítomnosti, či nepřítomnosti rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů, anamnéza hypertenze).

²Profil nežádoucích účinků rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a/nebo rozsáhlých zkušeností po uvedení na trh.

³Ezetimib v monoterapii. U pacientů, jimž byl podáván ezetimib, (n=2 396) byly pozorovány nežádoucí účinky, a to s častější incidencí než u placebo (n=1 159).

⁴Ezetimib podávaný souběžně se statinem. U pacientů, jimž byl podáván ezetimib souběžně se statinem, (n=11 308) byly pozorovány nežádoucí účinky, a to s častější incidencí než u statinu podávaného samostatně (n=9 361).

⁵Další nežádoucí účinky ezetimibu ohlášené po uvedení na trh (se statinem, či bez statinu).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy bývá incidence nežádoucích účinků závislá na dávce.

Účinky na ledviny: U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změny přítomnosti proteinu v moči od úplné absence nebo stopového množství až po ++ nebo větší množství byly v určitém časovém období během léčby zjištěny u < 1 % pacientů, kterým bylo podáváno 10 a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů léčených dávkou 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup z úplné nepřítomnosti nebo stopového množství na +. Ve většině případů se proteinurie během pokračující léčby sníží nebo vymizí.

Při přezkoumání údajů z klinických hodnocení a zkušeností po uvedení na trh dosud nebyla identifikována příčinná souvislost mezi proteinurií a akutním a progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, byla pozorována hematurie. Údaje z klinických hodnocení dokládají, že je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo: U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, a zejména v dávkách > 20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rabdomyolýza s akutním renálním selháním, či bez něj.

U pacientů užívajících rosuvastatin bylo zjištěno zvýšení hladin kreatinkinázy (CK) závislé na dávce; ve většině případů bylo toto zvýšení mírné, asymptomatické a přechodné. Pokud jsou hladiny CK zvýšeny ($> 5 \times$ ULN), má být léčba ukončena (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy bylo u malého množství pacientů užívajících rosuvastatin zjištěno zvýšení hladin transamináz závislé na dávce; ve většině případů bylo toto zvýšení mírné, asymptomatické a přechodné.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny níže uvedené nežádoucí příhody:

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, a to zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Četnost výskytu rabdomyolýzy, závažných renálních příhod a závažných nežádoucích hepatických příhod (spočívajících především ve zvýšení jaterních transamináz) je vyšší u dávek 40 mg rosuvastatinu.

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických hodnoceních monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq 3 \times$ ULN, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). V klinických hodnoceních souběžného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů užívajících ezetimib společně se statinem a 0,4 % u pacientů léčených pouze statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se po vysazení nebo pokračování léčby k výchozím hodnotám (viz bod 4.4).

V klinických hodnoceních byla CPK $> 10 \times$ ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů, kterým byl podáván pouze ezetimib, ve srovnání s 1 ze 786 (0,1 %) pacientů, jimž bylo podáváno placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů, kterým byl podáván ezetimib v kombinaci se statinem, ve srovnání ze 4 z 929 (0,4 %) pacientů, jimž byl podáván pouze statin. Ve srovnání s příslušným kontrolním ramenem (placebo, nebo samostatně podávaný statin) nebyl s podáváním ezetimibu spojen žádný zvýšený výskyt myopatie ani rabdomyolýzy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ziviba u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1).

Rosuvastatin: V 52týdenním klinickém hodnocení u dětí a dospívajících bylo ve srovnání s dospělými častěji pozorováno zvýšení hodnot kreatinkinázy $> 10 \times$ ULN a svalové příznaky po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. V ostatních parametrech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Ezetimib: Ve studii zahrnující pediatrické pacienty (ve věku 6 až 10 let) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq 3 \times$ ULN, opakovaně) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině s placebem. Nebylo zjištěno žádné zvýšení CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Nebyl hlášen žádný případ myopatie.

V samostatné studii, již se účastnili dospívající pacienti (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq 3 \times$ ULN, opakovaně) ve srovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; pokud jde o zvýšení CPK ($\geq 10 \times$ ULN) byla tato hodnota 2 % (2 pacienti), resp. 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tato klinická hodnocení nebyla vhodná k porovnání vzácných nežádoucích účinků léčiv.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Česká republika, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, mají být zavedena symptomatická a podpůrná opatření.

Ezetimib

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách ezetimibu 5 000 mg/kg potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem: většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné.

Rosuvastatin

Je nutné monitorovat funkci jater a hladiny kreatinínázy. Hemodialýza pravděpodobně nebude přínosná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující hladinu lipidů, kombinace s jinými látkami upravujícími hladinu lipidů.

ATC kód: C10BA06

Mechanismus účinku

Ziviba obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě sloučeniny snižující hladinu lipidů, jejichž mechanismy účinku se vzájemně doplňují. Přípravek Ziviba snižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol v nevysokodenzitních lipoproteinech (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol v lipoproteinech s vysokou denzitou (HDL-C) prostřednictvím duální inhibice syntézy a absorpce cholesterolu.

Rosuvastatin

Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje míru konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárním místem působení rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán při snižování hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje uptake a katabolismus LDL a inhibuje syntézu VLDL v játrech, a snižuje tak celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje HDL cholesterol. Snižuje také ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz tabulka 1). Rosuvastatin rovněž snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, poměr non-HDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb)

(upravená průměrná procentuální změna oproti výchozí hodnotě)

Dávka	N	LDL-C	Celkový C	HDL-C	TG	non-HDL-C	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

Terapeutický účinek se projeví v průběhu jednoho týdne od zahájení léčby a 90% maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo během 4 týdnů a poté je udržována.

Ezetimib

Mechanismus účinku

Ezetimib patří do nové kategorie sloučenin snižujících hladinu lipidů, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním

podání a jeho mechanismus účinku se liší od mechanismu účinku jiných kategorií sloučenin snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je transportní protein sterolů, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální uptake cholesterolu a fytoosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení odvádění cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií ezetimib inhiboval intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem.

Farmakodynamické účinky

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu, aniž by jakkoli ovlivnil absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučích rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C. Podávání ezetimibu se statinem je účinné při snižování rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční a akutního koronárního syndromu.

Souběžné podávání rosuvastatinu a ezetimibu

Klinická účinnost

Šestitýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie s paralelními skupinami hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg) přidaného ke stabilní dávce rosuvastatinu ve srovnání se dávkou rosuvastatinu zvyšující se z 5 na 10 mg nebo z 10 na 20 mg (n=440). Sloučené údaje prokázaly, že ezetimib přidaný ke stabilní dávce rosuvastatinu 5 mg nebo 10 mg snížil LDL cholesterol o 21 %. Oproti tomu zdvojnásobení rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo LDL cholesterol o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %, p < 0,001).

Individuálně ezetimib plus rosuvastatin 5 mg snižovaly LDL cholesterol více než rosuvastatin 10 mg (12,3% rozdíl, p < 0,001) a ezetimib plus rosuvastatin 10 mg snižovaly LDL cholesterol více než rosuvastatin 20 mg (17,5% rozdíl, p < 0,001).

Šestitýdenní randomizovaná studie byla navržena k hodnocení účinnosti a bezpečnosti rosuvastatinu 40 mg podávaného samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n=469). Významně více pacientů užívajících rosuvastatin/ezetimib než samostatně podávaný rosuvastatin dosáhlo cíle LDL cholesterolu dle ATP III (< 100 mg/dl, 94,0 % vs. 79,1 %, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg byl účinný při zlepšování aterogenního lipidového profilu u této vysoce rizikové populace.

Randomizovaná, otevřená, 12týdenní studie hodnotila úroveň snížení LDL v každém ramenu léčby (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg). Snížení oproti výchozí hodnotě u kombinací s nízkou dávkou rosuvastatinu bylo 59,7 %, což je významně lepší než u kombinací s nízkou dávkou simvastatinu, 55,2 % (p < 0,05). Léčba kombinací s vysokými dávkami rosuvastatinu snížila LDL cholesterol o 63,5 % ve srovnání se snížením o 57,4 % při kombinaci s vysokými dávkami simvastatinu (p < 0,001).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ziviba u všech podskupin pediatrické populace při léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinovaná léčba rosuvastatinem a ezetimibem

Souběžné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvětšení AUC rosuvastatinu u subjektů s hypercholesterolemií. Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a

ezetimibem nelze z hlediska nežádoucích účinků vyloučit.

Rosuvastatin

Absorpce: Maximálních plazmatických koncentrací rosuvastatinu je dosaženo přibližně za 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

Distribuce: Rosuvastatin je rozsáhle vychytáván v játrech, která jsou primárním místem syntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je cca 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace: Rosuvastatin je metabolizován v omezené míře (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus na bázi cytochromu P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem byl CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavními identifikovanými metabolity jsou N-desmetyl metabolit a lakton. N-desmetyl metabolit je přibližně o 50 % méně aktivní než rosuvastatin, zatímco laktonová forma je považována za klinicky neaktivní. Rosuvastatin odpovídá za více než 90 % inhibice HMG-CoA reduktázy v krevním oběhu.

Eliminace: Přibližně 90 % dávky rosuvastatinu je v nezměněné formě vyloučeno stolicí (v podobě absorbované a neabsorbované účinné látky) a zbývající část je vyloučena močí. Močí je vyloučeno přibližně 5 %. Plazmatický poločas eliminace je přibližně 19 hodin. Poločas eliminace se při vyšších dávkách nezvyšuje. Geometrický průměr hodnoty plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (variační koeficient 21,7 %).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy se na hepatickém uptake rosuvastatinu podílí membránový transportní polypeptid OATP-C, který je důležitý při eliminaci rosuvastatinu játry.

Linearita: Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly zjištěny žádné změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví: Věk a pohlaví nemá u dospělých žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu. Zdá se, že expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná nebo nižší než expozice u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz část „Pediatrická populace“).

Rasa: Farmakokinetické studie dokládají přibližně dvojnásobné zvýšení mediánu AUC a C_{max} u asijských subjektů (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s příslušníky bělošské populace. Asiáté-Indové vykazují přibližně 1,3násobné zvýšení mediánu AUC a C_{max}. Populační farmakokinetická analýza neodhalila žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice mezi příslušníky bělošské populace a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin: V klinické studii u subjektů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehké až středně těžké onemocnění ledvin nemá žádný vliv na plazmatickou koncentraci rosuvastatinu ani jeho N-desmetyl metabolitu. U subjektů s těžkou poruchou (CrCl < 30 ml/min) bylo zjištěno trojnásobné zvýšení plazmatické koncentrace a devítinásobné zvýšení koncentrace N-desmetyl metabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v ustáleném stavu u subjektů na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Porucha funkce jater: Ve studii subjektů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyly zjištěny žádné známky zvýšené expozice rosuvastatinu u subjektů s Child-Pughovým skóre 7 a méně. U dvou subjektů s Child-Pughovým skóre 8 a 9 však bylo zjištěno nejméně dvojnásobné zvýšení systémové expozice ve srovnání se subjekty s nižším Child-Pughovým skóre. Neexistují žádné zkušenosti u subjektů s Child-Pughovým skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: Na odbourávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, se podílejí transportní proteiny OATP1B1 a BCRP. U pacientů s genetickým polymorfismem SLCO1B1

(OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí (AUC) rosuvastatinu ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Toto specifické stanovení genotypu není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient má tyto typy polymorfismu, doporučuje se podávat nižší denní dávku přípravku Ziviba.

Pediatrická populace:

Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrických pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10–17 nebo 6–17 let (celkem 214 pacientů) ukázaly, že expozice pediatrických pacientů se jeví srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je nižší. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 let.

Ezetimib

Absorpce: Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře je konjugován na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je u ezetimib-glukuronidu dosaženo během 1 až 2 hodin, u ezetimibu je to za 4 až 12 hodin. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze stanovit, protože tato sloučenina je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Souběžné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků, nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Ezetimib lze podávat s jídlem, nebo bez jídla.

Distribuce: Ezetimib a ezetimib-glukuronid se váží z 99,7 % a 88 až 92 % na lidské plazmatické bílkoviny.

Biotransformace: Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech konjugací s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidační metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními sloučeninami odvozenými z léčiva, které jsou detekovány v plazmě, a představují přibližně 10–20 %, resp. 80–90 % celkového množství léčiva v plazmě. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se vylučují z plazmy pomalu s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Eliminace: Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) u člověka představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sledovacího období vyloučeno stolicí a 11 % bylo vyloučeno močí. Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví: Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých subjektů léčených ezetimibem jsou srovnatelná. Proto není nutné dávku u starších osob nijak upravovat. Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutné dávku nijak upravovat podle pohlaví.

Porucha funkce ledvin: Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu podané pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73m²) se průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravými subjekty ($n=9$) přibližně 1,5krát zvětšila. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku nijak upravovat.

Další pacient v této studii (po transplantaci ledviny, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater: Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC celkového ezetimibu u pacientů s lehkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre 5 nebo 6) ve srovnání se zdravými subjekty přibližně 1,7krát zvětšila. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre 7–9) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC celkového

ezetimibu ve srovnání se zdravými subjekty přibližně čtyřnásobná. U pacientů s lehkou jaterní insuficiencí není nutné dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní insuficiencí (Child-Pughovo skóre >9) podávání přípravku Ziviba nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace: Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ≥ 6 let a dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci ve věku < 6 let nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie statiny a ezetimibem byly pozorovány toxické účinky, které byly v zásadě stejné jako toxické účinky obvykle související se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samostatně podávanými statiny. To je připisováno farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k žádným takovým interakcím nedocházelo.

Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500násobek až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny žádný genotoxický potenciál. Testy dlouhodobé karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Souběžné podávání statinů a ezetimibu u potkanů nebylo teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (fúze hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů).

Rosuvastatin: Preklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy účinků na hERG nebyly hodnoceny. Dále uvedené nežádoucí účinky nebyly zjištěny v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při expozičních limitech podobných klinickým expozičním limitům: histopatologické změny jater ve studiích toxicity po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře s účinky na žlučník u psů, ale nikoli u opic, vzniklé pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla navíc ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, byla doprovázena nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

Ezetimib: Studie na zvířatech hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl ezetimib podáván po dobu 4 týdnů ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5krát až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, jimž byly podávány dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. V souvislosti s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit litogenní riziko.

Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu sameců ani samic potkanů, u potkanů ani králíků se neprokázala jeho teratogenita a neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Společné podávání ezetimibu s lovastatinem mělo embryoletní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy (E468)

Povidon

Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Mikrokrytalická celulóza 102
Hypromelóza 2910 (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470)

Potahová vrstva tablety

Ziviba 5 mg/10 mg - potahová soustava Opadry 02F220026 žlutá obsahující níže uvedené látky:

Hypromelóza 2910 (E464)
Makrogol 4000 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)
Červený oxid železitý (E172)

Ziviba 10 mg/10 mg - potahová soustava Opadry 02F270003 béžová obsahující níže uvedené látky:

Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E1521)
Makrogol 4000 (E1521)
Mastek (E553b)

Ziviba 20 mg/10 mg - potahová soustava VIVACOAT PC-2P-308 žlutá obsahující níže uvedené látky:

Hypromelóza 6 (E464)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E553b)
Makrogol 4000 (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)

Ziviba 40 mg/10 mg - potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá obsahující níže uvedené látky:

Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Nevztahuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry zabalené do krabiček.
Velikost balení: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Innovis Pharma S.A.
144 Marathonos Ave.
15351 Pallini, Attica, Řecko
Tel.: +30 216 200 5600
E-mail: info@innovispharma.gr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ziviba 5 mg/10 mg: 31/027/22-C
Ziviba 10 mg/10 mg: 31/028/22-C
Ziviba 20 mg/10 mg: 31/029/22-C
Ziviba 40 mg/10 mg: 31/030/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2023
Datum poslední aktualizace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2023