

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 10 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 20 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg potahované tablety*  
Jedna tableta obsahuje 5 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 10 mg/10 mg potahované tablety*  
Jedna tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 20 mg/10 mg potahované tablety*  
Jedna tableta obsahuje 20 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety*  
Jedna tableta obsahuje 40 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg potahované tablety obsahuje 190,48 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety obsahuje 195,27 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg potahované tablety*  
Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, na jedné straně vyraženo ‚EL 5‘.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 10 mg/10 mg potahované tablety*  
Běžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, na jedné straně vyraženo ‚EL 4‘.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 20 mg/10 mg potahované tablety*  
Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, na jedné straně vyraženo ‚EL 3‘.

*Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety*

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm, na jedné straně vyraženo ‚EL 2‘.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Primární hypercholesterolemie

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve stejných dávkách jako ve fixní dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků, jako přídatný prostředek k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie.

#### Prevence kardiovaskulárních příhod

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni rosuvastatinem a ezetimibem podávanými současně při stejné dávce jako v kombinaci s fixní dávkou, ale jako samostatnými přípravky, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (CHD) a anamnézou akutního koronárního syndromu (ACS).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Pacient má držet vhodnou hypolipidemickou dietu, ve které má pokračovat i během léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz.

Rosuvastatin/ezetimib není vhodný pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

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

#### *Současné podávání se sekvstrantem žlučových kyselin*

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je nutno podávat buď  $\geq 2$  hodiny před nebo  $\geq 4$  hodiny po podání sekvstrantu žlučových kyselin (viz bod 4.5).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

#### *Starší pacienti*

U pacientů  $>70$  let se doporučuje úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud je třeba, mají být prováděny s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci odpovídajících sil.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná 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 kontraindikována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 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 mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 až 6) není nutná úprava dávkování. Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre > 9) (viz body 4.4 a 5.2.). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

#### *Rasa*

U asijských pacientů 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 Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

#### *Genetický polymorfismus*

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku.

#### *Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii*

Doporučovaná úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů s predispozičními faktory k myopatii je 5 mg (viz bod 4.4). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg je u některých 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 Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz včetně kombinací ritonaviru a atazanaviru, lopinaviru a/nebo tipranaviru; viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby a pokud je to nezbytné, zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz se může užívat kdykoliv během dne s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při jakémkoli zvýšení sérových transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN) (viz bod 4.4)

- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření (viz bod 4.6)
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2)
- u pacientů s myopatií (viz bod 4.4)
- u pacientů léčených souběžně kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5)
- u pacientů, kteří užívají současně cyklosporin (viz bod 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto 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 jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu
- asijský původ
- současné užívání 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 rhabdomyolýza. Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v postmarketingovém sledování vyšší u dávky 40 mg.

V postmarketingovém sledování účinků ezetimibu byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Farmakodynamickou interakci nelze vyloučit (viz bod 4.5) a při jejich souběžném podávání je třeba opatrnosti. Avšak rhabdomyolýza byla v monoterapii ezetimibem pozorována velmi vzácně, a stejně tak velmi vzácně byla pozorována při přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy.

Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), je nutno přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz a veškeré ostatní léky, které pacient současně užívá a o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz, je nutno požádat, aby urychleně informovali lékaře o jakékoli nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

##### Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hladin CK, která může zkreslit výsledek.

Pokud jsou hladiny CK před zahájením léčby významně zvýšené (>5x ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní. Jestliže opakovaná kontrola před zahájením léčby potvrdí CK >5x ULN, léčba se nemá zahajovat.

##### Před léčbou

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz má být, stejně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, předepisován

s opatrností pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza hereditárních svalových onemocnění
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy nebo fibrátu
- nadměrné užívání alkoholu
- věk > 70 let
- situace, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- současné užívání fibrátů.

U těchto pacientů má být posouzeno riziko léčby v souvislosti s možným přínosem a je doporučeno klinické monitorování. Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny (> 5x ULN) nemá se léčba zahajovat.

#### V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy (> 5x ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5x ULN), je třeba léčbu přerušit. Pokud symptomy ustoupí a hladina CK se vrátí k normálu, je možné zvážit znovu podávání rosuvastatinu nebo jiného inhibitoru HMG-CoA reductázy v nejnižší dávce za pečlivého sledování pacienta. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty kreatinkinázy.

Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizovaná proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává bez ohledu na přerušení léčby statiny.

V klinickém hodnocení rosuvastatinu na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo. Avšak u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reductázy spolu s deriváty kyseliny fibrové, včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává současně s některými inhibitory HMG-CoA reductázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz a fibrátů nebo niacinu je třeba pečlivě zvážit s ohledem na možná rizika takových kombinací. Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při souběžném podávání fibrátů (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

#### Kyselina fusidová

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. U pacientů současně užívajících kyselinu fusidovou a statiny byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je nutné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické

zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

#### Účinky na játra

V kontrolovaných studiích společného podávání přípravků u pacientů, kteří dostávali ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz ( $\geq 3$ krát horní hranice normálu [ULN]). Před začátkem a tři měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek horního limitu normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v postmarketingovém sledování je vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před zahájením léčby rosuvastatinem.

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz podávat (viz bod 5.2).

#### Onemocnění jater a alkohol

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba opatrnosti při použití rosuvastatinu u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

#### Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného nebo občasného charakteru. Neprokázalo se, že by proteinurie předcházela akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během postmarketingového sledování byla četnost hlášení závažných renálních příhod vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg se má zvážit sledování funkce ledvin během rutinních kontrol.

#### Intersticiální plicní onemocnění

Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění byly hlášeny při užívání některých statinů, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Konkrétní příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud je u pacienta podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, terapie statiny musí být ukončena.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hladinu hyperglykemie, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo snížením vaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , zvýšení triglyceridů, 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 léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

#### Antikoagulancia

Pokud se přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.5).

#### Cyklosporin

Viz body 4.3 a 4.5

### Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena (viz výše a body 4.3 a 4.5). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím rosuvastatin/ezetimib a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

### Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s různými inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit jak prospěch z léčby rosuvastatin/ezetimibem na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatin/ezetimibu (viz body 4.2 a 4.5).

### Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. 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 podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu. Pokud se u pacienta při užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba rosuvastatinem již nikdy znovu zahajovat.

### Rasa

Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou expozici rosuvastatinu u asijské populace ve srovnání s příslušníky bělošské populace (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje.

### Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz obsahuje sodík a laktózu

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

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: Současné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz a cyklosporinu je kontraindikované kvůli rosuvastatinu (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo v průměru k sedminásobnému zvýšení hodnot AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří užívali stabilní dávku cyklosporinu, vedlo podání jedné dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (2,3 až 7,9násobnému) zvýšení průměrné hodnoty AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n=17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními subjekty, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, provedené na 12 zdravých jedincích, 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 plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC), (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100 mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

#### Nedoporučované kombinace

Inhibitory proteáz: Současné užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz bod 4.5, tabulka). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se současným užíváním 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) projevilo zvýšením hodnot AUC rosuvastatinu přibližně třikrát a  $C_{max}$  přibližně sedmkrát. Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 tabulka).

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání rosuvastatinu/ezetimibu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 tabulka).

Gemfibrozil a jiné přípravky pro snižování lipidů: Současné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4). Současné podávání gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,7krát).

Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může.

Současné podávání fenofibrátu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát). Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) snižující hladiny lipidů ( $\geq 1$  g/den) zvyšují riziko myopatie při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolávat myopatii, jsou-li podávány samostatně.

U pacientů užívajících fenofibráty a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibráty indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz bod 4.8). Současné užívání ezetimibu s jinými fibráty nebylo zkoumáno. Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče, což vede ke vzniku cholelitiázy. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladinu cholesterolu ve žlučnickové žluči, ale ne u všech druhů zvířat (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Dávka 40 mg/ 10 mg je kontraindikována při souběžném užívání s fibráty.

Kyselina fusidová: Studie interakcí mezi rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Viz také bod 4.4.

#### Jiné interakce

Antacida: Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale nemělo žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená rychlost absorpce není považována za klinicky významnou.

Erythromycin: Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo k 20% snížení hodnoty  $AUC_{0-t}$  a 30% snížení hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatinu. Tato interakce může být způsobena zvýšením hybnosti střev vyvolaným erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce. V předklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušeni léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná odpovídající kontrola INR.

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii u dvanácti zdravých dospělých mužů. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšeného protrombinového času (INR) u pacientů, kteří měli ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. Pokud se rosuvastatin/ezetimib přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba: Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení hodnot  $AUC$  ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících současně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou ( $AUC$ ) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné zvýšení  $AUC$  rosuvastatinu u hypercholesterolemických subjektů (viz tabulka níže). Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem, pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit (viz bod 4.4).

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

#### Jiné léčivé přípravky:

##### Digoxin

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

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin, podávaný současně s ezetimibem, neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

#### **Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též tabulka níže)**

Pokud je nutné podávat rosuvastatin současně s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, musí být dávkování rosuvastatinu upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně dvojnásobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg jednou denně. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání denní dávky rosuvastatinu 40 mg bez interagujících léčivých přípravků, např. rosuvastatin 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a rosuvastatin 10 mg v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

#### **Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikostí) z publikovaných klinických studií**

<b>Dávkový režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkový režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC* rosuvastatinu</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) jednou denně, 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dnů	10 mg, jednorázově	2,8násobný ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg jednorázově	2,7násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg jednorázově	2,6násobný ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑

Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	**1,2násobný ↑
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	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20 % ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47 % ↓

\* Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi současným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.

Zvýšení je uvedeno jako „↑“, beze změny jako „↔“, snížení jako „↓“.

\*\* Bylo provedeno několik interakčních studií 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

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení (viz bod 4.3). Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční metody.

##### Těhotenství

###### *Rosuvastatin*

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání rosuvastatin/ezetimibu, je nutné jeho podávání okamžitě přerušit.

###### *Ezetimib*

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o užívání ezetimibu během těhotenství.

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

##### Kojení

###### *Rosuvastatin*

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

###### *Ezetimib*

Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích ezetimibu nebo rosuvastatinu na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů, rosuvastatin ve vyšších dávkách prokázal testikulární toxicitu u opic a psů (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky rosuvastatinu a/nebo ezetimibu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby může objevit závrať.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2396 pacientům, nebo spolu se statinem 11308 pacientům, nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků ezetimibu byla podobná jako u placebo. Podobně byla míra vysazení přípravku z důvodu nežádoucích účinků srovnatelná mezi ezetimibem a placebem.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena podle následující konvence: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie <sup>2</sup>		trombocytopenie <sup>5</sup>
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce včetně angioedému <sup>2</sup>		Hypersenzitivita (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) <sup>5</sup>
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus <sup>1,2</sup>				
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu <sup>3</sup>			
Psychiatrické poruchy					deprese <sup>2,5</sup>

<b>Poruchy nervového systému</b>	bolest hlavy <sup>2,4</sup> , závratě <sup>2</sup>	parestézie <sup>4</sup>		polyneuropatie <sup>2</sup> , ztráta paměti <sup>2</sup>	periferní neuropatie <sup>2</sup> , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) <sup>2</sup> , závratě <sup>5</sup> , parestézie <sup>5</sup> , myasthenia gravis
<b>Poruchy oka</b>					oční forma myastenie
<b>Cévní poruchy</b>		návaly horka <sup>3</sup> , hypertenze <sup>3</sup>			
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		kašel <sup>3</sup>			kašel <sup>2</sup> , dyspnoe <sup>2,5</sup>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	zácpa <sup>2</sup> , nauzea <sup>2</sup> , bolest břicha <sup>2,3</sup> , průjem <sup>3</sup> , flatulence <sup>3</sup>	dyspepsie <sup>3</sup> , gastroezofageální reflux <sup>3</sup> , nausea <sup>3</sup> , sucho v ústech <sup>4</sup> , gastritida	pankreatitida <sup>2</sup>		průjem <sup>2</sup> , pankreatitida <sup>5</sup> , zácpa <sup>5</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			zvýšení jaterních transamináz <sup>2</sup>	žloutenka <sup>2</sup> , hepatitida <sup>2</sup>	hepatitida <sup>5</sup> , cholelitiáza <sup>5</sup> , cholecystitida <sup>5</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		pruritus <sup>2,4</sup> , vyrážka <sup>2,4</sup> , kopřivka <sup>2,4</sup>			Stevens-Johnsonův syndrom <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>5</sup> , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) <sup>2</sup>

<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	myalgie <sup>2,4</sup>	arthralgie <sup>3</sup> , svalové spasmy <sup>3</sup> , bolest krku <sup>3</sup> , bolest zad <sup>4</sup> , svalová slabost <sup>4</sup> , bolest končetin <sup>4</sup>	myopatie (včetně myozitidy) <sup>2</sup> , rhabdomyolýza <sup>2</sup> , lupus-like syndrom <sup>2</sup> , ruptura svalu <sup>2</sup>	arthralgie <sup>2</sup>	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie <sup>2</sup> , poruchy šlach někdy komplikované rupturou <sup>2</sup> arthralgie <sup>5</sup> , myalgie <sup>5</sup> , myopatie/ rhabdomyolýza <sup>5</sup> (viz bod 4.4)
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>				hematurie <sup>2</sup>	
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>				gynekomastie <sup>2</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	astenie <sup>2</sup> , únava <sup>3</sup>	bolest na hrudi <sup>3</sup> , bolest <sup>3</sup> , astenie <sup>4</sup> , periferní edém <sup>4</sup>			edém <sup>2</sup> , astenie <sup>5</sup>
<b>Vyšetření</b>	zvýšení ALT a/nebo AST <sup>4</sup>	zvýšení ALT a/nebo AST <sup>4</sup> , zvýšení CPK v krvi <sup>3</sup> , zvýšení gammaglutamyl-transferázy <sup>3</sup> , abnormální test jaterních funkcí <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Frekvence výskytu bude u rosuvastatinu záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukosa nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

<sup>2</sup> Profil nežádoucích účinků u rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a rozsáhlého postmarketingového sledování.

<sup>3</sup> Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem (N=2396) s vyšší incidencí než u placeba (N=1159)

<sup>4</sup> Ezetimib podávaný společně se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se statinem (N=11308) s vyšší incidencí než u samotného statinu (N=9361).

<sup>5</sup> Další nežádoucí účinky ezetimibu hlášené z postmarketingového sledování (s nebo bez statinů).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy má výskyt nežádoucích účinků tendenci závislosti na dávce.

Účinky na ledviny: U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí

diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie z negativního nálezu, resp. stopového množství na +. V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a postmarketingového sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie, výsledky klinických studií ukazují, že je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo: Při podávání rosuvastatinu v jakékoli dávce, zvláště pak v dávkách nad 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez akutního renálního selhání.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup kreatinkinázy (CK) závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladina CK zvýší (> 5x ULN), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován vzestup hladin transamináz závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4).

Počet hlášení rhabdomyolýzy, závažných renálních příhod a závažných jaterních příhod (sestavajících převážně ze zvýšených jaterních transamináz) je vyšší u dávky 40 mg rosuvastatinu.

#### Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST  $\geq 3x$  ULN, opakovaně) podobná u monoterapie ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se k normálu po ukončení terapie nebo při pokračování léčby (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK >10x ULN hlášena u 4 z 1674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu oproti 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin), (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz u dětí ve věku do 18 let zatím nebyly stanoveny (viz bod 5.1).

*Rosuvastatin:* V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK >10x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

### *Ezetimib:*

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST ( $\geq 3$ násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK ( $\geq 10$ násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající pacienty (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % pacientů (4 pacienti) léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorováno zvýšení ALT a/nebo AST ( $\geq 3$ násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; pokud jde o zvýšení CPK ( $\geq 10$ násobek ULN), byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

### 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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

V případě předávkování by měla být poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba.

### *Ezetimib*

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dnů nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla pozorována žádná toxicita po jednorázovém podání perorálních dávek 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg psům.

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

### *Rosuvastatin*

Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, rosuvastatin a ezetimib ATC kód: C10BA06

#### Mechanismus účinku

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě látky snižující hladinu lipidů se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz snižuje zvýšený celkový cholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

### *Rosuvastatin*

#### Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje

rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán při snižování hladiny cholesterolu.

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

#### Farmakodynamické účinky

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

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolémií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

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

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

#### *Ezetimib*

##### Mechanismus účinku

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a tyto rozdílné mechanismy společně zajišťují komplementární snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolémií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

##### Farmakodynamické účinky

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [<sup>14</sup>C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestrodiolu nebo v tučných 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 kombinace statin/ezetimib je účinné při snižování rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a ACS.

## *Současné podávání rosuvastatinu a ezetimibu*

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Primární hypercholesterolemie*

Šestitýdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie (ACTE) s paralelními skupinami hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg) přidaného ke stabilní terapii rosuvastatinem ve srovnání s titrací dávky rosuvastatinu od 5 do 10 mg nebo od 10 do 20 mg (n = 440). Souhrnné údaje ukázaly, že ezetimib přidaný ke stabilní dávce rosuvastatinu 5 mg nebo 10 mg snížil hladinu LDL cholesterolu o 21 %. Naproti tomu zdvojnásobení dávky rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo hladinu LDL cholesterolu o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %,  $p < 0,001$ ). Ezetimib a rosuvastatin 5 mg snížily hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 10 mg (rozdíl 12,3 %,  $p < 0,001$ ) a ezetimib a rosuvastatin 10 mg snížily hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 20 mg (rozdíl 17,5 %,  $p < 0,001$ ).

Šestitýdenní randomizovaná studie (EXPLORER) byla navržena tak, aby zjistila účinnost a bezpečnost rosuvastatinu 40 mg podávaného samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n=469). Cílové hodnoty LDL cholesterolu podle kritéria ATP III dosáhlo významně více pacientů užívajících rosuvastatin s ezetimibem než pacientů užívajících samotný rosuvastatin ( $< 100$  mg/dl, 94,0 % oproti 79,1 %,  $p < 0,001$ ). Rosuvastatin 40 mg byl u této vysoce rizikové populace účinný při zlepšení aterogenního lipidového profilu.

Randomizovaná, otevřená, dvanáctitýdenní studie (GRAVITY) zkoumala míru snížení LDL ve všech ramenech léčby (rosuvastatin 10 mg/ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 80 mg/ezetimib 10 mg) (n = 833). Snížení LDL u kombinace s nízkými dávkami rosuvastatinu oproti výchozí hodnotě bylo 59,7 %, což bylo výrazně lepší než u kombinace s nízkými dávkami simvastatinu 55,2 % ( $p < 0,05$ ). Léčba kombinací s vysokými dávkami rosuvastatinu snižuje LDL cholesterol o 63,5 % ve srovnání s poklesem o 57,4 % u kombinace s vysokými dávkami simvastatinu ( $p < 0,001$ ).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz u všech podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (viz bod 4.2 informace o pediatrickém použití).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Kombinovaná terapie rosuvastatinem a ezetimibem*

Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné zvýšení hodnoty AUC rosuvastatinu u jedinců s hypercholesterolemií. Pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem.

### *Rosuvastatin*

Absorpce: Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu je dosaženo asi za 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

Distribuce: Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je přibližně 134 litrů. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace: Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmethylmetabolit a lakton. N-desmetylmethylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je

považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reductázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: Přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbované a neabsorbované léčivé látky) a zbytek močí.

Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nezvětšuje s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

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

#### Zvláštní skupiny pacientů

Lěk a pohlaví: U dospělých se neprojevil žádný klinicky významný vliv věku nebo pohlaví na farmakokinetiku rosuvastatinu. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla podobná farmakokinetice u dospělých dobrovolníků (viz odstavec „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$  u populace asijského původu (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s příslušníky bělošské populace. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi příslušníky bělošské a černošské populace.

Porucha funkce ledvin: V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylmethylmetabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cr_{Cl} < 30$  ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v ustáleném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce jater: Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pugh skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším Child-Pugh skóre.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetické polymorfismy: Dispozice inhibitorů HMG-CoA reductázy, včetně rosuvastatinu, zahrnuje OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA jsou spojeny s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) v porovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není běžně v klinické praxi diagnostikována, ale u pacientů, u kterých je známo, že mají tyto typy polymorfismů, se doporučuje nižší dávka rosuvastatinu/ezetimibu.

Pediatrická populace: Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10–17 nebo 6–17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí dospělých pacientů nebo je menší než expozice dospělých pacientů. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

### *Ezetimib*

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

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

**Distribuce:** Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

**Biotransformace:** Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10 až 20 % a 80 až 90 % celkového množství léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

**Eliminace:** Po perorálním podání  $^{14}C$ -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu desetidenního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

### Zvláštní skupiny pacientů

**Starší pacienti:** Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob ( $\geq 65$  let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

**Pohlaví:** Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné. Proto není nutno dávku na základě pohlaví upravovat.

**Porucha funkce ledvin:** Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ( $n=8$ ; průměrná hodnota  $Cr_{Cl} \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ( $n=9$ ) zvětšena přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou renální funkce není nutno dávku nijak upravovat.

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

**Porucha funkce jater:** Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre 5 až 6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve čtrnáctidenní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh skóre 7 až 9) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib 1. a 14. den přibližně čtyřnásobná ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů s mírnou jaterní nedostatečností není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou jaterní nedostatečností (Child-Pugh skóre  $> 9$ ) se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz podávat (viz bod 4.4).

**Pediatrická populace:** Farmakokinetika ezetimibu je u dětí  $\geq 6$  let věku i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci  $< 6$  let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti

u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH a HeFH, nebo sitosterolémií.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto 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 500 až 2000násobek 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. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber).

*Rosuvastatin*: Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Nebyly hodnoceny specifické testy účinků na hERG. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při úrovních expozice podobných úrovním klinické expozice, byly následující: ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pravděpodobně v důsledku farmakologického účinku rosuvastatinu pozorovány histopatologické změny na játrech u myši, potkanů a v menším rozsahu s účinkem na žlučník psů, ale nikoliv opic. Dále byla při vyšším dávkování pozorována testikulární toxicita u psů a opic. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem mláďat ve vrhu, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic toxickým dávám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice.

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

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani 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. Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletalním účinkům.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Sodná sůl kroskarmelosy (E468)

Povidon

Natrium-lauryl-sulfát (E487)

Mikrokrytalická celulóza 102

Hypromelosa 2910 (E464)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E470)

*Potah tablety:*

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg – potahová soustava Opadry 02F220026 žlutá:

Hypromelosa 2910 (E464)

Makrogol 4000 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 10 mg/10 mg – potahová soustava Opadry 02F270003 béžová:

Hypromelosa 2910 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Makrogol 4000 (E1521)

Mastek (E553b)

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 20 mg/10 mg – potahová soustava VIVACOAT PC-2P-308 žlutá:

Hypromelosa 6 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Mastek (E553b)

Makrogol 4000 (E1521)

Žlutý oxid železitý (E172)

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg – potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá:

Monohdrát laktosy

Hypromelosa 2910 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 4000 (E1521)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje 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 obsahující 10, 28, 30, 90 a 100 potahovaných tablet.

OPA/Al/PVC//Al perforované, jednodávkové blistry obsahující 10x1, 28x1, 30x1, 90x1 a 100x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 5 mg/10 mg potahované tablety: 31/417/20-C

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/418/20-C

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 20 mg/10 mg potahované tablety: 31/419/20-C

Rosuvastatin/Ezetimib Sandoz 40 mg/10 mg potahované tablety: 31/420/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 8. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024