

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 5 mg/10 mg potahované tablety
Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 10 mg/10 mg potahované tablety
Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 20 mg/10 mg potahované tablety
Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 5 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 10 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 20 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40 mg/10 mg

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

Pomocná látka se známým účinkem:

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 5 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy.

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 10 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy.

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 20 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy.

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 195,26 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

5 mg/10 mg: Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a vyraženým „EL 5“ na jedné straně.

10 mg/10 mg: Běžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a vyraženým „EL 4“ na jedné straně.

20 mg/10 mg: Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a vyraženým „EL 3“ na jedné straně.

40 mg/10 mg: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a vyraženým „EL 2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma je indikován jako doplněk k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční terapie u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně jako samostatné přípravky, avšak ve stejné dávce jako v kombinovaném přípravku.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod jako substituční terapie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (CHD) a anamnézou akutního koronárního syndromu (ACS), u kterých je onemocnění adekvátně kontrolováno jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně jako samostatné přípravky, avšak ve stejné dávce jako v kombinovaném přípravku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient má dodržovat vhodnou dietu snižující hladinu lipidů a má v této dietě pokračovat i při léčbě přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma.

Doporučená dávka je jedna tableta denně.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma není vhodný pro zahajovací léčbu. Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna pouze monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg a 20 mg/10 mg potahované tablety není vhodný pro léčbu pacientů vyžadujících dávku rosuvastatinu 40 mg.

Souběžné podávání se sekvestranty kyseliny žlučové

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma má být podáván buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu kyseliny žlučové (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

U pacientů >70 let je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Pro zahajovací léčbu není fixní kombinace vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna pouze monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávku.

Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je 5 mg.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40/10 mg potahované tablety je u pacientů se středně těžkou poruchou funkce kontraindikován. Užití přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikováno v jakékoli dávce (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh 5 až 6) není třeba upravovat dávku. Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma se nedoporučuje u

pacientů se středně těžkou (skóre dle Childa a Puga 7 až 9) nebo těžkou (skóre dle Childa a Puga >9) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U osob asijského původu byla zaznamenána zvýšená celková expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40/10 mg potahované tablety je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfismus

Jsou známy specifické typy genetického polymorfismu, které mohou vést ke zvýšené expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). Pro pacienty, u nichž jsou takové typy polymorfismu známy, se doporučuje nižší denní dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

U pacientů s predispozičními faktory k myopatii je doporučená úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg (viz bod 4.4).

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40/10 mg potahované tablety je u některých z těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) je zvýšeno, pokud je přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma podáván souběžně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat koncentraci rosuvastatinu v plasmě kvůli interakci s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem a určitými inhibitory proteázy včetně kombinace ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem – viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, má být zvážena možnost alternativní léčby a pokud je to nezbytné, je třeba i zvážit dočasné přerušování léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma. V případě, že se nelze vyhnout souběžnému užití těchto přípravků s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma, má být pečlivě zváženo přínos a rizika souběžné léčby a úprava dávky rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma se má užívat jednou denně každý den, ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Tableta má být spolknuta vcelku a zapita sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 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 nevysvětleného, přetrvávajícího zvýšení sérových transamináz a jakéhokoli zvýšení sérových transamináz převyšujícího 3x horní hranici normálních hodnot (viz bod 4.4).
- během těhotenství a kojení a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají příslušná kontraceptivní opatření (viz bod 4.6).
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 5.2).
- u pacientů s myopatií (viz bod 4.4).
- u pacientů souběžně užívajících cyklosporin (viz bod 4.5).

- u pacientů souběžně užívajících kombinaci sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (viz bod 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory pro myopatii a rhabdomyolýzu. Tyto faktory zahrnují:

- středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min)
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- předchozí anamnéza svalové toxicity s jiným inhibitorem HMG-CoA reductázy nebo fibrátem
- zneužívání alkoholu
- situace, ve kterých může dojít ke zvýšení hladin rosuvastatinu v plasmě
- pacienti asijského původu
- souběžné užívání s fibráty (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-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/Ezetimibe Polpharma okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma již nikdy znovu zahajovat.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem v jakékoli dávce a zvláště při dávkách >20 mg byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně i rhabdomyolýza. Zkušenosti s ezetimibem po uvedení na trh ukazují případy myopatie a rhabdomyolýzy. Rhabdomyolýza však byla hlášena při monoterapii ezetimibem velmi vzácně a velmi vzácně byla hlášena i při přidání ezetimibu k jiným látkám se známým rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li na základě svalových příznaků podezření na myopatii nebo je-li myopatie potvrzena hladinou kreatinínázy, má být užívání ezetimibu, jakéhokoli statinu nebo jakékoli látky, kterou pacient souběžně užívá a která je známa svým rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě ukončeno. Všichni pacienti, kteří s léčbou začínají, mají být poučeni, aby ihned hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů (viz bod 4.8). Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, je hlášena míra rhabdomyolýzy související s rosuvastatinem při použití po uvedení na trh vyšší u dávky 40 mg.

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/Ezetimibe Polpharma musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Účinky na játra

V kontrolovaných studiích u pacientů užívajících souběžně ezetimib a statin bylo pozorováno následné zvýšení hladin transamináz ($\geq 3x$ nad horní hranici normálních hodnot). Hlášená míra závažného zvýšení jaterních transamináz při použití po uvedení na trh je vyšší u dávky 40 mg.

Doporučuje se provést kontrolu jaterních funkcí 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Léčba rosuvastatinem má být ukončena nebo jeho dávka snížena, pokud jsou hladiny sérových transamináz 3krát vyšší než je horní hranice normálních hodnot.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem má být toto onemocnění léčeno před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma není doporučen pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater kvůli neznámému vlivu zvýšené expozici ezetimibu (viz bod 5.2).

Účinky na ledviny

U pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, zejména 40 mg, byla zaznamenána proteinurie, zjištěná diagnostickými proužky a většinou tubulárního původu, ve většině případů přechodná nebo přerušovaná. Nebylo prokázáno, že by proteinurie předpovídala akutní nebo progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8).

Četnost hlášení závažných renálních příhod při použití po uvedení na trh je vyšší při dávce 40 mg. Během rutinního sledování pacientů léčených dávkou 40 mg má být zváženo hodnocení renálních funkcí (alespoň každé 3 měsíce).

Měření kreatin kinázy

Kreatin kináza (CK) nemá být měřena po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení CK, která by mohla ovlivnit interpretaci výsledků měření. Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny oproti normálu ($>5x$ horní hranice normálních hodnot), má být během 5-7 dní proveden potvrzující test. Potvrdí-li opakovaný test hladinu CK $>5x$ horní hranice normálních hodnot, léčba nemá být zahájena.

Před léčbou

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma, stejně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, má být u pacientů s predispozičními faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu předepisován s opatrností. Tyto faktory zahrnují:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných svalových poruch
- předchozí anamnéza svalové toxicity s jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem
- zneužívání alkoholu
- věk >70 let
- situace, ve kterých může dojít ke zvýšení hladin rosuvastatinu v plasmě (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- souběžné užívání s fibráty.

U takových pacientů má být zváženo riziko léčby vůči potenciálnímu přínosu a je doporučován klinický dohled. Pokud jsou hladiny CK značně zvýšeny nad normál ($>5x$ horní hranice normálních hodnot) léčba nemá být zahájena.

V průběhu léčby

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zvláště pokud je doprovázena malátností nebo horečkou. U těchto pacientů mají být změřeny hladiny CK. Léčba má být přerušena, pokud jsou hladiny CK výrazně zvýšeny ($> 5x$ horní hranice normálních hodnot) nebo pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní diskomfort (i když jsou hladiny CK $\leq 5x$ horní hranice normálních hodnot). Pokud příznaky vymizí a hladiny CK se navrátí do normálu, je třeba zvážit opětovné nasazení rosuvastatinu nebo alternativního inhibitoru HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce za pečlivého sledování pacienta. Běžná monitorace hladin CK u asymptomatických pacientů není nutná.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny, včetně rosuvastatinu, byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Klinické studie neposkytly důkaz zvýšení účinků na kosterní svalstvo u malého počtu pacientů, kteří užívali rosuvastatin spolu s další léčbou. Avšak u pacientů užívajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové, včetně gemfibrozilu, cyklosporinu, kyseliny nikotinové, azolových antimykotik, inhibitorů proteázy a makrolidových antibiotik, byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, pokud je podáván souběžně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma a gemfibrozilu proto není doporučena. Přínos dalšího ovlivnění hladin lipidů kombinovaným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma spolu s fibráty nebo niacinem má být pečlivě zvažován oproti možným rizikům těchto kombinací. Souběžné užívání rosuvastatinu v dávce 40 mg s fibráty je kontraindikováno (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma nemá být užíván pacienty s akutním, závažným stavem svědčícím pro myopatii nebo s predispozicí k rozvoji renálního selhání, souvisejícího s rhabdomyolýzou (např. sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované záchvaty).

Kyselina fusidová

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma se nesmí podávat souběžně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dní 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. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících kombinaci kyseliny fusidové a statinů (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 potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání tablet přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rasa

Farmakokinetické studie s rosuvastatinem ukazují zvýšenou expozici u osob asijského původu ve srovnání s bělošskou populací (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Inhibitory proteázy

U osob, které užívaly rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená celková expozice rosuvastatinu. U HIV pozitivních pacientů, kteří užívají inhibitory proteázy, je třeba zvážit jak přínos snížení lipidů léčbou přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma, tak i možnost zvýšení koncentrace rosuvastatinu v plasmě při zahajování léčby a zvyšování dávek rosuvastatinu titrací u pacientů léčených inhibitory proteázy. Pokud není dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma upravena, souběžné podávání s určitými inhibitory proteázy se nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

Při užívání některých statinů byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního plicního onemocnění, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, suchý kašel a narušení celkového zdraví (únava, pokles tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na intersticiální plicní onemocnění má být léčba statinem ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolávat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem redukce kardiovaskulárního rizika při léčbě statiny a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky i biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními. Ve studii JUPITER byla celková frekvence hlášení diabetes mellitus 2,8 % ve skupině s rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině s placebem, většinou u pacientů s hladinou glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Fibráty

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

Pokud je u pacientů užívajících přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma spolu s fenofibrátem podezření na cholelitiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulanty

Pokud je přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma přidán k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je třeba adekvátně monitorovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Cyklosporin: Viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma u dětí mladších 18 let nebyla zatím stanovena, jeho použití se proto v této věkové skupině nedoporučuje.

Onemocnění jater a alkohol

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

Laktóza:

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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: Při souběžné léčbě rosuvastatinem a cyklosporinem byly hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru 7x vyšší než hodnoty pozorované u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.3). Souběžné podávání neovlivnilo koncentrace cyklosporinu v plasmě. Souběžné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma s cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedle podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke

3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n=17). V jiné studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další vícečetnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii s 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání 20 mg ezetimibu po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním 100mg dávky cyklosporinu sedmý den k průměrnému 15% zvýšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu souběžného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Nedoporučené kombinace

Inhibitory proteázy: Přestože je přesný mechanismus interakce neznámý, souběžné užívání s inhibitory proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, (viz tabulka v bodě 4.5). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku obsahujícího dva inhibitory proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) projevilo přibližně 3násobným zvýšením AUC a 7násobným zvýšením C_{max} . Souběžné podávání rosuvastatinu a některých proteázových inhibitorů je možné pouze 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 některé transportní proteiny, včetně hepatálního absorpčního transportéru OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma spolu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným koncentracím rosuvastatinu v plazmě a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5).

Gemfibrozil a další přípravky snižující lipidy: Souběžné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k 2násobnému zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4). Na základě dat získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná farmakokineticky významná interakce rosuvastatinu s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce.

Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky snižující hladinu lipidů (> nebo rovné 1 g/den) niacinu (kyselina nikotinová) zvyšují při souběžném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy riziko myopatie, pravděpodobně jelikož mohou myopatii vyvolat samy.

U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib by si lékaři měli být vědomi možného rizika cholelithiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je u pacienta užívajícího ezetimib a fenofibrát podezření na cholelithiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz bod 4.8). Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,5krát, respektive 1,7krát). Souběžné podávání ezetimibu s ostatními fibráty nebylo studováno. Fibráty mohou zvyšovat exkreci cholesterolu do žluče, což může vést k cholelithiáze. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvyšoval cholesterol ve žluči, ale ne u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užitím ezetimibu nelze vyloučit.

Souběžné užívání dávky 40 mg/10 mg s fibráty je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Kyselina fusidová: Riziko myopatie, včetně rhabdomyolýzy, se může při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda se jedná o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů užívajících tuto kombinaci 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: Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu koncentrace rosuvastatinu v plazmě asi o 50 %. Tento účinek byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl studován.

Souběžné podávání antacid snižovalo rychlost absorpce ezetimibu, ale nemělo vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Erythromycin: Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% snížení AUC_{0-t} a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítoem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Rosuvastatin je navíc slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léky. Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky známými svou metabolizací prostřednictvím cytochromů P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby nebo zvýšení dávky rosuvastatinu titrací u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulancia) vést ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Přerušeni léčby rosuvastatinem nebo snížení jeho dávky může vést ke snížení INR. V takovém případě je vhodná kontrola INR. Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo souběžné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu ani na protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách INR u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy je přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma přidán k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je nutno INR řádně monitorovat (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba při stanovení dávek perorálního kontraceptiva vzít v potaz. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá podobný efekt vyloučit. Tato kombinace se však v klinických studiích podávala velkému počtu žen a byla dobře tolerována.

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

Kolestyramin: Souběžné podávání kolestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování nízkodenzitního lipoproteinu (LDL-C) při přidávání ezetimibu ke kolestyraminu se může touto interakcí zpomalit (viz bod 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Souběžné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u hypercholesterolemických subjektů (viz následující tabulka). Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze z hlediska nežádoucích účinků 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: Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce mezi rosuvastatinem a digoxinem. V klinických studiích interakcí nevykazoval ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku souběžně podávaného dapsonu, dextromethorphanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný souběžně s ezetimibem neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz také Tabulka níže): Pokud je nutné podávat rosuvastatin souběžně s jinými léčivými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, je třeba upravit dávkování. Pokud je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu jednou denně. Maximální denní dávka se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici odpovídající podávání 40 mg rosuvastatinu, podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

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

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) jednou denně po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobné ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobné ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobné ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobné ↑
Klopidogrel 300 mg nasycovací dávka, následovaná 75 mg po 24 hodinách	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 ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobné ↑**
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dnů	10 mg, jednorázově	↔
Alegritazar 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% ↓
Regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobné ↑
Simeprevir 150 mg, OD, 7 dnů	10 mg, jednorázově	2,8násobné ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150mg/ 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 ↑

*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným 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

Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna pouze monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek je možné přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma je v těhotenství a během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku musí užívat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Jelikož jsou cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu nezbytné pro vývoj plodu, převažuje potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy nad výhodami léčby v průběhu

těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezenou reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka v průběhu užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma otěhotní, je nutné léčbu okamžitě přerušit.

Ezetimib:

Nejsou k dispozici žádná klinická data o podávání ezetimibu těhotným ženám. 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:

Omezená data z publikovaných studií naznačují, že rosuvastatin je přítomen v lidském mateřském mléce. Rosuvastatin se vylučuje do mateřského mléka potkanů. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojeného dítěte.

Ezetimib:

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

Fertilita

Z klinických studií nejsou k dispozici žádná data o vlivu ezetimibu nebo rosuvastatinu na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv 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 Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Studie hodnotící vliv rosuvastatinu a/nebo ezetimibu na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů je však třeba mít na paměti, že během léčby se 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 přerušilo léčbu 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 u 2 396 pacientů, spolu se statinem u 11 308 pacientů nebo s fenofibrátem u 185 pacientů. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Obdobně byla u ezetimibu a placeba srovnatelná četnost vysazení pro nežádoucí účinky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: časté ($\geq 1/100$ až $\geq 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\geq 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\geq 1/1\ 000$), velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
---------------------------------	--------------	-------------------	---------------	---------------------	-------------------

podle databáze MedDRA					
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie ²		trombocytopenie ⁵
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce včetně angioedému ²		hypersenzitivita (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) ⁵
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus ^{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 nespavosti a nočních můr) ² , závrat ⁵ , parestezie ⁵ , myasthenia gravis
Poruchy oka					Oční forma myastenie
Cévní poruchy		návaly horka ³ , hypertenze ³			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel ³			kašel ² , dyspnoe ^{2,5}
Gastrointestinální poruchy	zácpa ² , nauzea ² , abdominální bolest ^{2,3} , průjem ³ , nadýmání ³	dyspepsie ³ , gastroezofageální refluxní onemocnění ³ ; nauzea ³ , sucho v ústech ⁴ , gastritida ⁴	pankreatitida ²		průjem ² , pankreatitida ⁵ , zácpa ⁵
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšené jaterní transaminázy ²	žloutenka 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 , erythema multiforme ⁵ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní	myalgie ^{2,4}	artralgie ³ , svalové křeče ³ , bolest krku ³ ,	myopatie (včetně myozitidy) ² ,	artralgie ²	artralgie ⁵ , imunitně zprostředkovaná

soustavy a pojivové tkáně		bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest končetin ⁴	rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom ² , ruptura svalu ²		nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach, někdy komplikované rupturou ² , myalgie ⁵ , myopatie/rhabdomyolýza 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	zvýšení ALT a/nebo AST ⁴	zvýšení ALT a/nebo AST ³ , zvýšení CPK v krvi ³ , zvýšení gamaglutamyltransferázy ³ , změna jaterních testů ³			

1 Frekvence závisí na přítomnosti nebo nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukózy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšené triacylglyceroly, hypertenze v anamnéze) – pro rosuvastatin.

2 Profil nežádoucích účinků rosuvastatinu na základě klinických studií a rozsáhlé postmarketingové zkušenosti.

3 Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem (N=2396) s vyšší incidencí než u pacientů na placebo (N=1159).

4 Ezetimib podávaný spolu se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem (N=11308) s vyšší incidencí než u pacientů užívajících samotný statin (N=9361).

5 Další nežádoucí účinky ezetimibu, hlášené po uvedení na trh (spolu nebo bez statinu).

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, jeví se výskyt nežádoucích účinků závislý na dávce.

Účinky na ledviny: U pacientů, léčených rosuvastatinem, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny v moči na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup z negativního nálezu, resp. stopového množství na +. V průběhu pokračující léčby nastalo ve většině případů spontánní snížení, resp. vymizení proteinurie. Dosavadní výsledky klinických studií a údaje ze sledování

po uvedení přípravku na trh neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů léčených rosuvastatinem byla zjištěna hematurie, výstupy klinických studií ukazují nízký výskyt.

Účinky na kosterní svalstvo: U pacientů léčených rosuvastatinem byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg, pozorovány nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s doprovodným akutním selháním ledvin nebo bez něj. U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup kreatinkinázy (CK) závislý na dávce, ve většině případů mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší (>5x horní hranice normálních hodnot), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Stejně 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.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s některými statiny:

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečně případy intersticiální plicní nemoci, především při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinových a jaterních nežádoucích příhod (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

Laboratorní hodnoty

V kontrovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST \geq 3x horní hranice normálních hodnot, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích souběžného 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 po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK >10x horní hranice normálních hodnot hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu ve srovnání s 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem ve srovnání se 4 z 929 (0,4 %) pacientů léčených samotným statinem. 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/Ezetimibe Polpharma u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1).

Rosuvastatin: V klinické studii u dětí a dospívajících, trvající 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot kreatinkinázy >10x horní hranice normálních hodnot a svalové příznaky po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Ezetimib: Ve studii zahrnující dospívající (10 až 17 let) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (\geq 3x horní hranice normálních

hodnot, několikrát po sobě) pozorováno u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin ve srovnání s 2 % (2 pacienti) pacientů ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii, ohledně zvýšení CPK ($\geq 10x$ horní hranice normálních hodnot) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq 3x$ horní hranice normálních hodnot, 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 ($\geq 10x$ horní hranice normálních hodnot). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnávání 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

Ezetimib

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

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem: většina z nich nebyla spojena s nežádoucími příhodami. Hlášené nežádoucí příhody nebyly závažné.

Rosuvastatin

Je třeba monitorovat jaterní funkce a hladiny CK. Hemodialýza pravděpodobně nebude přínosem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, ATC kód: C10BA06

Mechanismus účinku

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě látky, které snižují lipidy s komplementárním mechanismem účinku. Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma snižuje zvýšené hladiny celkového cholesterolu (celkový C), LDL-C, apolipoproteinu B (ApoB), triacylglycerolů (TG) a cholesterolu neobsaženého v

lipoproteinech o vysoké hustotě (nonHDL-C) a zvyšuje hladinu cholesterolu vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) pomocí duální inhibice absorpce cholesterolu a syntézy.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán v regulaci hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) v játrech a tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Ezetimib

Ezetimib patří do nové skupiny hypolipidemických látek, 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 skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyř], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných stanolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový transportér, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je zodpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytoosterolů.

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 dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin

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

Tabulka 1: *Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) na dávku (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)*

Dose	N	LDL-C	Total-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

Dose - Dávka

Total-C - Celkový-C

Terapeutický účinek se projevuje do 1 týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi, která se pak dále udržuje, je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů.

Ezetimib

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového-C a LDL-C a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C. Podávání ezetimibu spolu se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost

Souběžné podávání rosuvastatinu a ezetimibu

V 6týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg), který byl přidán k ustálené léčbě rosuvastatinem ve srovnání se zvyšováním dávek rosuvastatinu titrací od 5 do 10 mg nebo od 10 do 20 mg (n=440). Shromážděná data ukázala, že ezetimib přidáný k ustálené léčbě rosuvastatinem 5 mg nebo 10 mg snížil LDL cholesterol o 21 %. Oproti tomu zdvojnásobení dávky 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 snížil LDL cholesterol více než rosuvastatin 10 mg (12,3% rozdíl, p<0,001) a ezetimib s rosuvastatinem 10 mg snížil LDL cholesterol více než samotný rosuvastatin v dávce 20 mg (17,5% rozdíl, p<0,001).

6týdenní, randomizovaná studie byla navržena ke zjištění účinnosti a bezpečnosti samotného rosuvastatinu v dávce 40 mg nebo v kombinaci s ezetimibem v dávce 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n=469). Signifikantně více pacientů užívajících rosuvastatin/ezetimib dosáhlo cílových hodnot ATP III LDL cholesterolu (<100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, p<0,001) než pacienti užívající samotný rosuvastatin. Rosuvastatin v dávce 40 mg byl účinný ve zlepšování aterogenního lipidového profilu u této vysoce rizikové populace.

Randomizovaná, otevřená, 12týdenní studie sledovala snížení hladiny LDL ve všech ramenech 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 výchozích hodnot u kombinací s nízkými dávkami rosuvastatinu bylo 59,7 %, což signifikantně převyšovalo kombinace s nízkými dávkami simvastatinu, které bylo 55,2 % (p<0,05). Léčba kombinacemi s vysokými dávkami rosuvastatinu snížila LDL cholesterol o 63,5 % ve srovnání se snížením o 57,4 % u kombinací s vysokými dávkami simvastatinu (p<0,001).

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rosuvastatin a ezetimib v kombinované léčbě

Souběžné podávání 10 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u osob s hypercholesterolemií. Nežádoucí účinky farmakodynamických interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit.

Rosuvastatin

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

Distribuce: Rosuvastatin je ve velké míře vychytáván v játrech, primárním místě syntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je přibližně 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především na albumin.

Biotransformace: Rosuvastatin je částečně metabolizován (přibližně 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 isoenzymem 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, zatímco lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: Přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (sestavující z absorbované a neabsorbované léčivé látky) a zbylá část je vylučována močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je přibližně 19 hodin. Poločas eliminace se s rostoucí dávkou přípravku nezvyšuje. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový transportér OATP-C. Tento transportér 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.

Speciální populace

Věk a pohlaví: Věk a pohlaví neměly u dospělých klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla podobná nebo nižší než u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u subjektů asijského původu (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Asijští Indové vykazují přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} .

Populační farmakokinetická analýza neodhalila žádné klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin: Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu ani N-desmetyl metabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl < 30$ ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmetyl metabolitu v porovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném 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 se skóre dle Childa a Pugh 7 a méně. U dvou jedinců se skóre dle Childa a Pugh 8 a 9 však byla systémová expozice nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre dle Childa a Pugh.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se skóre dle Childa a Pugh vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo

ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe, avšak pokud je známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma.

Pediatrická populace: Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrické populace s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 nebo 6 až 17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná nebo menší než expozice dospělých pacientů. 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 se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimibu-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. Souběžný příjem jídla (jídla s vysokým obsahem tuku nebo bez tuku) neměl po perorálním podání ezetimibu žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce: Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 %, resp. z 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě.

Biotransformace: Ezetimib je metabolizován primárně 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 %, resp. 80 až 90 % celkového množství léčiva v plazmě. 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 10denního sběrného období izolováno ze stolice, resp. z moči. Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Speciální 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 bezpečnostní profil u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není potřeba dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a bezpečnostní profil jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není potřeba dávku nijak upravovat na základě pohlaví.

Porucha funkce ledvin: Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) 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 funkce ledvin není potřeba dávku nijak upravovat.

U dalšího pacienta v této studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně větší expozice celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater: Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga 5 nebo 6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga 7 až 9) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není potřeba dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (skóre dle Childa a Puga >9) poruchou funkce jater, se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma podávat (viz bod 4.4).

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie s ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně spojované 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 se tyto interakce neobjevovaly. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám 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.

Souběžné podávání ezetimibu se statiny u potkanů nevykazovalo známky teratogenity. U březích králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (spojené hrudní a kaudální obratle, redukovaný počet kaudálních obratlů).

Rosuvastatin: Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u člověka, zahrnují: ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pozorovány histopatologické změny jater u myši, potkanů a v menší míře účinky na žlučník u psů, ale nikoli u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla navíc ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat při expozici samic toxickým dávkám, přičemž systémová expozice několikanásobně převyšovala úroveň terapeutické expozice u člověka.

Ezetimib: Studie na zvířatech 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 v cystické 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 používáním 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 nebo postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Souběžné podávání ezetimibu s lovastatinem způsobovalo embryoletální účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (stejně pro všechny síly):

Mikrokrytalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Povidon K30
Sodná sůl kroskarmelózy
Natrium-lauryl-sulfát
Monohydrát laktózy
Hypromelóza

Potahová vrstva:

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 5 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 10 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 20 mg/10 mg

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Polpharma 40 mg/10 mg

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/hliník/PVC//hliníkové blistry v papírové krabičce o 28, 30, 56, 60, 84 nebo 100 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

5 mg/10 mg: 31/213/23-C
10 mg/10 mg: 31/214/23-C
20 mg/10 mg: 31/215/23-C
40 mg/10 mg: 31/216/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 6. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2025