Sp. zn. sukls181643/2023, sukls181644/2023, sukls181645/2023, sukls181646/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 5 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 5,2 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 5 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 10 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,4 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 10 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 20 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20,8 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 20 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 40 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 41,6 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 40 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky se známým účinkem:
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 5 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 10 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 20 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 190,47 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 40 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 195,26 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
5 mg/10 mg: Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 5“ na jedné straně.
10 mg/10 mg: Béžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 4“ na jedné straně.
20 mg/10 mg: Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 3“ na jedné straně.
40 mg/10 mg: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie
Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion je indikován jako přídatný prostředek k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční léčba u dospělých pacientů s dostatečnou kontrolou při léčbě jednotlivými léčivými látkami podávanými současně ve stejných dávkách jako ve fixní dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků.

Prevence kardiovaskulárních příhod
Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod jako substituční léčba pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a akutním koronárním syndromem (AKS) v anamnéze, u kterých je zajištěna adekvátní kontrola onemocnění jednotlivými léčivými látkami podávanými současně ve stejných dávkách jako ve fixní kombinaci, ale jako samostatné léky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Doporučená dávka je jedna tableta denně.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg a 20 mg/10 mg potahované tablety nejsou vhodné k léčbě pacientů vyžadujících dávku rosuvastatinu 40 mg.

Současné podávání se sekvestranty žlučových kyselin
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion se má užívat buď ≥2 hodiny před nebo ≥4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin (viz bod 4.5).

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Starší pacienti
U pacientů ve věku > 70 let je doporučena počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Kombinace není vhodná 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.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.
U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu. Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 40/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno použití všech sil přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná úprava dávky. Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh skóre

7 až 9) nebo těžkou (Child-Pugh skóre >9) jaterní dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2.). Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa
U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučovaná počáteční dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 40 mg/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u těchto pacientů (viz body 4.3 a 5.2).

Genetické polymorfismy
Jsou známy specifické typy genetických polymorfismů, které mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých je známo, že mají takové specifické typy polymorfismů, se doporučuje podávat nižší denní dávku přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii
Doporučená počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 40 mg/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u některých z těchto pacientů (viz body 4.3).

Současná léčba
Rosuvastatin je substrát různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, když je Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem a některými inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem a/nebo tipranavirem, viz body 4.4 a 4.5).

Pokud je to možné, má být zvážena alternativní medikace a v případě nutnosti je třeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion. V situacích, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion nezbytné, je nutné pečlivě zvážit úpravu dávkování rosuvastatinu a poměr přínosu a rizika souběžné léčby (viz bod 4.5).

Způsob podání
Pro perorální podání.
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion se má užívat každý den jednou denně ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.
Potahované tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

4.3 Kontraindikace

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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 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 těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 5.2);
- u pacientů s myopatií (viz bod 4.4);
- u pacientů, kteří užívají současně cyklosporin (viz bod 4.5);
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (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,
- pacienti s asijským původem,
- současné užívání fibrátů (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 Alvion okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.
Pokud se u pacienta při užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion již nikdy znovu zahajovat.

Účinky na kosterní svalstvo
Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách nad 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza.
Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Nicméně rhabdomyolýza byla hlášena velmi vzácně při podávání ezetimibu v monoterapii a také při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je potvrzena hladinou kreatinkinázy, musí být současná léčba ezetimibem, jakýmkoliv statinem a kteroukoliv látkou, o níž je známo, že je spojena se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě přerušena. Všechny pacienty zahajující léčbu je třeba poučit, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost (viz bod 4.8).
Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je hlášený výskyt rhabdomyolýzy spojené 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 Alvion 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 léčených současně ezetimibem a statinem bylo pozorováno následné zvýšení hladiny transamináz (≥ 3násobek horní hranice normy [ULN]). Hlášený výskyt závažného zvýšení jaterních transamináz při použití po uvedení přípravku na trh je vyšší u dávky 40 mg.
Doporučuje se provést testy jaterních funkcí 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Je-li hladina sérových transamináz větší než trojnásobek horní hranice normy, je třeba léčbu rosuvastatinem ukončit nebo snížit dávku.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion nejprve léčit základní onemocnění. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion nedoporučuje (viz bod 5.2).

Účinky na ledviny
Proteinurie zjištěná pomocí diagnostických proužků, která je většinou tubulárního původu, byla pozorována u pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, zejména dávkou 40 mg, a byla ve většině případů přechodná nebo intermitentní. Bylo prokázáno, že proteinurie není prediktivní pro akutní nebo progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8).

Četnost hlášených závažných renálních příhod po uvedení přípravku na trh je vyšší při dávce 40 mg.
Při běžném sledování pacientů léčených dávkou 40 mg je třeba zvážit hodnocení funkce ledvin (nejméně každé 3 měsíce).

Stanovení kreatinkinázy
Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení CK, která může narušovat interpretaci výsledku.
Pokud jsou hladiny CK významně zvýšené na začátku (> 5x ULN), je třeba během 5 až 7 dnů provést opakovaný test. Pokud opakovaný test potvrdí, že výchozí CK > 5x ULN, léčba se nemá zahájit.

Před léčbou
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion, podobně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, se má předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Mezi tyto faktory patří:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza hereditárních svalových onemocnění
- předcházející anamnéza svalové toxicity u jiného inhibitoru reduktázy HMG-CoA nebo fibrátu
- nadměrné užívání alkoholu
- věk nad 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 je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšené (> 5x ULN), léčba se nemá 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 příznaky odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné nasazení rosuvastatinu nebo alternativního inhibitoru HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pacienta pečlivě sledovat. 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 na malém počtu pacientů nebylo prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo při podávání rosuvastatinu v kombinaci s jinou léčbou. Avšak u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy 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 reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion a fibrátů nebo niacinu je třeba pečlivě zvážit s ohledem

na možná rizika takových kombinací. Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3, 4.5 a 4.8)

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním naznačujícím 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).

Kyselina fusidová
Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (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 dnů 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 současné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion potahované tablety a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rasa
Výsledky farmakokinetických studií rosuvastatinu ukazují zvýšenou expozici u subjektů asijského původu ve srovnání s příslušníky bělošské populace (viz body 4.2. 4.3 a 5.2).

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 přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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 přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion (viz body 4.2 a 4.5).

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 glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje formální diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny redukcí kardiovaskulárního rizika a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Pacienti s rizikem pro vznik diabetu (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m2, zvýšení triglyceridů, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.
Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů s hodnotami glykémie 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).
Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a tato léčba má být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

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

Cyklosporin: viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje.

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

Laktóza:
Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion obsahuje monohydrát laktózy. 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 potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace
Cyklosporin: Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo v průměru k 7násobnému zvýšení hodnot AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3). Souběžné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Soběžní podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion a cyklosporinu je kontraindikováno (viz bod 4.3).
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, došlo u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a vícero dalších léků ke 12násobně vyšší expozici celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními subjekty, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, provedené u 12 zdravých subjektů, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC 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 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 současné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) projevilo 3násobným zvýšením hodnot AUC a 7násobným zvýšením C_{max} rosuvastatinu. 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 přípravku

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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 léčivé přípravky pro snižování hladiny lipidů: Současné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4). Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může.
Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) snižující hladiny lipidů (≥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 má být přerušena (viz bod 4.8). Současné užívání s fenofibrátem mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu přibližně 1,5krát a
s gemfibrozilem 1,7krát. 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 žlučníkové 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 současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4)

Kyselina fusidová: 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 považován 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 motility střev vyvolaným erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. 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 léčiva. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivy, o nichž je známo, že jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitaminu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitaminu K (např. warfarinem nebo jinými kumarinovými antikoagulanty) vést ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Přerušení léčby rosuvastatinem nebo snížení jeho 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 mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů, kteří měli ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. Pokud se přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat INR (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/hormonální substituční terapie: Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení hodnot AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při výběru 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: Souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu vedlo u osob s hypercholesterolemií k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu (viz následující tabulka). Farmakodynamickou interakci ve smyslu nežádoucích účinků mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit (viz bod 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, čímž se zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus není znám, v některých případech vedlo souběžné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení renálních funkcí, 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 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 velikosti) z publikovaných klinických hodnocení.

Dávkový režim interagujícího léčiva	**Dávkový režim rosuvastatinu**	**Změna AUC* rosuvastatinu**

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobné ↑
Cyklosporin 75 mg BID – 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 za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobné ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobné ↑
Ezetimibe 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 známo	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	↔
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	↔
Flukonazole 200 mg OD, 11 dnů	80 mg, jednorázově	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baicalin 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 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg 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 „↔“, 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

Kombinace není vhodná 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.

Pediatrická populace
Interakční studie byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení (viz bod 4.3). Ženy v reprodukčním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Těhotenství

Rosuvastatin:
Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné produkty vznikající při biosyntéze cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech poskytly omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion, je nutné jeho podávání okamžitě přerušit.

Ezetimib:
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o užívání ezetimibu během těhotenství.
Studie u zvířat 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:
Omezené údajů z publikovaných hlášení naznačují, že se rosuvastatin nachází v lidském mateřském mléku. Rosuvastatin se vylučuje do mléka potkanů. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojenců.

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 vykazoval testikulární toxicitu u opic a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion 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

Přehled bezpečnostního profilu
Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné.
V kontrolovaných klinických hodnoceních 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 2 396 pacientům, nebo spolu se statinem 11 308 pacientům, nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků ezetimibu byla podobná jako u placeba. 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 (≥ 1/100 až ≥ 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až ≥ 1/100); vzácné (≥1/10 000 až ≥1/1 000); velmi vzácné (≥1/10 000); 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[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], závratě[2]	parestézie[4]		polyneuropatie[2], ztráta paměti[2]	periferní neuropatie[2], poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr)[2], závratě[5], parestézie[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], bolest břicha[2,3], průjem[3], flatulence[3]	dyspepsie[3], gastroezofageální reflux[3]; nauzea[3], sucho v ústech [4], gastritida[4]	pankreatitida[2]		průjem[2], pankreatitida[5], zácpa[5]
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení jaterních transamináz[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]			Stevensův-Johnsonův syndrom[2], erythema multiforme[5], léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie [2, 4]	arthralgie [3], svalové spasmy [3], bolest krku[3], bolest zad[4], svalová slabost [4], bolest končetin [4]	myopatie (včetně myozitidy)[2], rhabdomyolýza [2], lupus-like syndrom, ruptura svalu	artralgie[2]	artralgie[5], imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie [2], poruchy šlach, někdy komplikované rupturou[2], myalgie[5]; myopatie/rabdomyolýza[5] (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest				hamaturie[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	zvýšené ALT a/nebo AST[4]	zvýšené ALT a/nebo AST[3], zvýšení CPK v krvi[3], zvýšení gammaglutamyltransferázy[3], abnormální test jaterních funkcí[3]			

[1] Frekvence výskytu bude u rosuvastatinu záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).
[2] Profil nežádoucích účinků u rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a rozsáhlého postmarketingového sledování.
[3] Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorované u pacientů léčených ezetimibem (n = 2 396) s vyšší incidencí než u placeba (n = 1159)
[4] Ezetimib podávaný současně se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorované u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se statinem (n =11 308) s vyšší incidencí než u samotného statinu (n = 9 361).
[5] Další nežádoucí účinky ezetimibu, hlášené po uvedení na trh (se statinem nebo bez něj).
Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků závislý 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 křížků v určitém časovém období léčby byla pozorována u < 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 post marketingového sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.
U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie a podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo: Při podávání rosuvastatinu v jakékoli dávce, zvláště pak v dávkách > 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s akutním renálním selháním nebo nebo bez něj.
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.

Při užívání některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

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

Laboratorní hodnoty: V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3x ULN, opakovaně) podobná u monoterapie ezetimibu (0,5 %) i placeba (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 výchozím hodnotám po ukončení terapie nebo při pokračování léčby (viz bod 4.4).
U klinických studiích byla CPK > 10x ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu oproti 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba, 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/Ezetimibe Alvion u dětí ve věku do 18 let nebyly ještě 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: Ve studii zahrnující dospívající pacienty (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) bylo u 3 % pacientů (4 pacienti) léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorováno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3násobek ULN, po sobě jdoucí) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; pokud jde o zvýšení CPK (≥ 10násobek ULN), byla tato čísla 2 % (2 pacienti) a 0 %, v uvedeném pořadí. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3násobek ULN, po sobě jdoucí) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK (≥ 10násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tyto studie nebyly vhodné pro porovnání vzácných nežádoucích účinků léčiv

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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 třeba provést symptomatická a podpůrná opatření.

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 dnů bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla pozorována žádná toxicita po jednorázovém podání perorálních dávek 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 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
ATC kód: C10BA06

Mechanismus účinku

Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě sloučeniny snižující hladinu lipidů s komplementárními mechanismy účinku. Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion snižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol v lipoproteinech o jiné než vysoké hustotě (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-C) prostřednictvím dvojí inhibice absorpce a syntézy cholesterolu.

Rosuvastatin

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.

Ezetimib

Ezetimib patří do nové třídy hypolipidemických látek, 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 tříd látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyřic], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných stanolů). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se nachází 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 odlišné mechanismy společně zajišťují komplementární snížení cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib střevní absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin

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 níže). 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 hypercholesterolemií (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 1 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.

Ezetimibe

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

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita přímo závisí na hladině celkového C a LDL-C a nepřímo na hladině HDL-C. Podávání ezetimibu se statinem je účinné při snižování rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a AKS v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Současné podávání rosuvastatinu a ezetimibu

Šestitýdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie 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 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 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). 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/Ezetimibe Alvion 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 hypercholesterolemie. 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-desmetylmetabolit a lakton. N-desmetylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, 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 (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 reduktázy 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
Věk 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 jako u dospělých dobrovolníků (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a Cmax 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 Cmax. 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-desmetylmetabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Cl_{Cr} <30 ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v ustáleném stavu u jedinců na hemodialýze byly 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 reduktázy, 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.

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

Věk a pohlaví: Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.
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 Cl_{Cr}≤30 ml/min/1,73 m^2), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci (n=9) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin 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 poruchou funkce jater (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 poruchou funkce jater (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 poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre >9) se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Alvion podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace: Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ≥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 nebo HeFH nebo sitosterolemií.

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 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.
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). Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k emryoletálním účinkům.

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 myší, 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 dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

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 (≥0,03 mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučníkové 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 neprojevil jako teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (stejné pro všechny síly)

Mikrokrystalická celulóza (E460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E572)
Povidon (E1201)
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza (E464)

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry žlutá (5 mg/10 mg) obsahující:
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)
Červený oxid železitý (E171)

Potahová soustava Opadry béžová (10 mg/10 mg) obsahující:
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Vivacoat žlutá (20 mg/10 mg) obsahující:
Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Opadry bílá (40 mg/10 mg) obsahující:
Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (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 vlhkostí a světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 28 a 30 potahovaných tabletách v blistru tvarovaném za studena (OPA/Al/PVC//Al).

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

Alvion Pharmaceuticals Single Member P.C. 91, Marathonos
15351 Pallini
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

5 mg/10 mg: 31/295/23-C
10 mg/10 mg: 31/296/23-C
20 mg/10 mg: 31/297/23-C
40 mg/10 mg: 31/298/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26. 8. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 8. 2025