

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 5 mg (jako rosuvastatinum calcicum) a ezetimibum 10 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 10 mg (jako rosuvastatinum calcicum) a ezetimibum 10 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 20 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 20 mg (jako rosuvastatinum calcicum) a ezetimibum 10 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje rosuvastatinum 40 mg (jako rosuvastatinum calcicum) a ezetimibum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Každá z potahovaných tablet přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg obsahuje 200,5 mg monohydrátu laktózy a 1,669 mg sodíku.

Každá z potahovaných tablet přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg obsahuje 205,5 mg monohydrátu laktózy a 1,669 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg potahované tablety

Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o přibližném průměru 10 mm s reliéfním textem „EL 5“ na jedné straně.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 10 mg/10 mg potahované tablety

Běžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o přibližném průměru 10 mm s reliéfním textem „EL 4“ na jedné straně.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 20 mg/10 mg potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o přibližném průměru 10 mm s reliéfním textem „EL 3“ na jedné straně.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg potahované tablety

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o přibližném průměru 10 mm s reliéfním textem „EL 2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, jako doplněk diety k léčbě primární hypercholesterolemie.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient má dodržovat vhodnou dietu snižující hladinu lipidů a má v ní pokračovat i při léčbě přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen není vhodný pro zahájení léčby. Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Pacienti musí užívat lékovou sílu odpovídající předchozí terapii. Doporučená dávka je jedna tableta denně.

Současné podávání přípravku se sekvestranty kyseliny žlučové

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 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 Elpen u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Data dostupná v současné době jsou uvedena v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, nelze z nich však vyvodit doporučení k dávkování.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Užití Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen v jakékoli dávce je u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 5 až 6) není třeba dávku upravovat. Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 7 až 9) nebo se závažnou jaterní insuficiencí (Child Pugh skóre > 9) se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U osob asijského původu byla zaznamenána zvýšená celková expozice rosuvastatinu (viz bod 4.4 a 5.2). Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfismus

Bylo prokázáno, že genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA jsou spojeny se zvýšenou expozicí rosuvastatinu. Pro pacienty, u nichž je známo, že mají genotyp c.521CC nebo c.421AA, se doporučuje poloviční dávka oproti obvykle doporučené dávce a maximální dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 20 mg jednou denně (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

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). Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3).

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) je zvýšeno, pokud je přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen podáván současně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat koncentraci rosuvastatinu v plasmě kvůli interakci s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem nebo 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, i dočasné přerušování léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen. V případě, že se nelze kombinaci těchto léčivých přípravků s přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen vyhnout, má být pečlivě zváženo přínos a riziko společné léčby a úprava dávky rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen se má užívat jednou denně každý den, a to ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tableta má být spolknuta vcelku a zapita sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Aktivní onemocnění jater včetně nevysvětleného, přetrvávajícího zvýšení sérových transamináz a jakékoli zvýšení sérových transamináz převyšujícího 3x horní hranici normálu (viz bod 4.4).
- Těhotenství, kojení a ženy v reprodukčním věku, které nepoužívají příslušná kontraceptivní opatření (viz bod 4.6).
- Těžká renální insuficience (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 5.2).
- U pacientů s myopatií (viz bod 4.4).
- u pacientů užívajících současně kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- U pacientů užívajících současně cyklosporin (viz bod 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozicí k myopatii či rhabdomyolýze. Faktory, které predispozici způsobují, mimo jiné jsou:

- Středně těžká porucha funkce ledvin (kreatininová clearance <60 ml/min).
- Hypotyreóza.
- Dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze.
- Předchozí svalová toxicita po užívání jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů.
- Abúzus alkoholu.
- Situace, při nichž může dojít ke zvýšení hladiny rosuvastatinu v plazmě.
- Pacienti asijského původu.
- Současné užívání fibrátů (viz body 4.4, 4.5 a 5.2)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv 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. Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je množství případů rhabdomyolýzy (hlášených po uvedení přípravku na trh) při současném užívání rosuvastatinu vyšší u 40 mg dávky.

Postmarketingové zkušenosti s ezetimibem 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 symptomů podezření na myopatii nebo je-li myopatie potvrzena hladinami kreatinkinázy, má být užívání Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen nebo jakákoli látky, kterou pacient současně 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).

Měření kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) nemá být měřena po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení CK, která by mohla ovlivnit výsledky měření. Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny oproti normálu (>5x nad horní hranici), má být během 5-7 dní proveden potvrzující test. Potvrdí-li opakovaný test hladinu CK >5x převyšující horní hranici, nemá být léčba zahájena.

Před léčbou

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, mají být předepisovány opatrně u pacientů s predispozičními faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin
- hypotyroidismus
- dědičné svalové onemocnění v osobní nebo rodinné anamnéze
- dřívější výskyt svalové toxicity související s jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem
- zneužívání alkoholu

- věk > 70 let
- situace, kdy může být zvýšena hladina léku v plasmě (viz bod 4.2, 4.5 a 5.2)
- současné užití fibrátů.

U takových pacientů má být zvažován přínos léčby versus její riziko a je doporučován klinický dohled. Pokud hladiny CK vzrostou výrazně nad normál (>5x nad horní limit), nemá být léčba zahájena.

V průběhu léčby

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zvláště při spojení s nevolností (celkovým pocitem nemoci) nebo horečkou. U těchto pacientů mají být změřeny hladiny CK. Léčba má být přerušena, pokud jsou hladiny CK výrazně zvýšeny (> 5x nad horní hranici) nebo pokud jsou svalové příznaky závažné a působí zdravotní potíže v denním životě (i když jsou hladiny CK < 5x nad horní limit). Pokud příznaky pominou a hladina CK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení rosuvastatinu nebo alternativního inhibitoru HMG-CoA reduktázy – v nejnižší dávce a s pečlivým sledováním 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.

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

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, azolových antimykotik, inhibitorů proteázy a makrolidových antibiotik, byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, pokud je podáván současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto není kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen a gemfibrozilu doporučena. Přínos dalšího ovlivnění hladin lipidů kombinovaným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen spolu s fibráty má být pečlivě zvažována oproti možným rizikům této kombinace.

Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována, pokud pacient současně užívá fibráty (viz body 4.3, 4.5 a 4.8).

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

Vliv na jaterní funkce

V kontrolované studii u pacientů užívajících současně ezetimib a statin bylo zaznamenáno následné zvýšení hladin transamináz ($\geq 3x$ nad horní hranici normálu).

Doporučuje se provést kontrolu jaterních testů 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 normálního rozmezí. Četnost závažných potíží s játry (vesměs zvýšených hladin jaterních transamináz) hlášených po uvedení přípravku na trh byla vyšší u 40 mg dávky.

U pacientů s druhotnou hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen vyřešit primární onemocnění.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen není doporučen pacientům se středně závažnou až závažnou jaterní insuficiencí kvůli neznámému vlivu zvýšené expozici ezetimibu (viz bod 5.2).

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 (viz bod 4.8). 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 Elpen okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

Jaterní onemocnění a alkohol

U pacientů, kteří konzumují velká množství alkoholu nebo mají jaterní onemocnění v anamnéze, se má přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen používat s opatrností.

Vliv na ledviny

U pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, a to zvláště dávkou 40 mg, byla zaznamenána proteinurie (zjištěná testovacím papírkem), většinou tubulárního původu, ve většině případů přechodná nebo střídavá. Proteinurie nebyla znamením akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8). Četnost závažných renálních potíží hlášených po uvedení přípravku na trh byla vyšší při dávce 40 mg. Při rutinním sledování pacientů léčených dávkou 40 mg je třeba posoudit funkci ledvin.

Intersticiální plicní onemocnění

Při užívání některých statinů byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního onemocnění plic, a to zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky zahrnují dyspnoe, suchý kašel a narušení celkového zdraví (únava, pokles 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 rizikem vzniku diabetu mohou vyvolávat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí kardiovaskulárního rizika 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 triglyceridů 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.

Antikoagulanty

Je-li přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen přidán k warfarinu, k jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je třeba sledovat INR (international normalization ratio) (viz bod 4.5).

Cyklosporin: viz body 4.3 a 4.5.

Fibráty

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

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

Kyselina fusidová

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen se nesmí podávat současně 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

lčba statinem. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (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 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 současné podávání Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Inhibitory proteázy

U osob, které užívaly rosuvastatin společně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená celková expozice rosuvastatinu. Je třeba zvažovat jak přínos snížení lipidů léčbou přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen u HIV pozitivních pacientů, kteří užívají inhibitory proteázy, tak i možnost zvýšení koncentrace rosuvastatinu v plasmě při zahajování léčby rosuvastatinem a její titraci zvyšováním dávek u těchto pacientů. Pokud není dávka upravena, nedoporučuje se současné podávání s určitými inhibitory proteázy (viz body 4.2 a 4.5).

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).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen u dětí mladších 18 let nebyla stanovena, proto jeho použití u této věkové skupiny není doporučeno.

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen obsahuje laktózu

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

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen obsahuje sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

Cyclosporin: Podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen současně s cyklosporinem je kontraindikováno kvůli rosuvastatinu (viz bod 4.3). 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.

Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo 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 další 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, která se provedla s 12 zdravými jedinci, 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 současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Nedoporučené kombinace

Inhibitory proteázy: Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz tabulku 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 Elpen spolu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a tabulku v bodě 4.5).

Gemfibrozil a další přípravky snižující lipidy: Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k dvojnásobnému zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4). Současné podávání gemfibrozilu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,7krát).

Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná významná farmakokinetická interakce rosuvastatinu s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Současné podávání fenofibrátu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,5krát).

Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a niacin (kyselina nikotinová) v dávkách snižujících lipidy (≥ 1 g/den) zvyšují při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy riziko myopatie, pravděpodobně proto, že 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). Současné podávání ezetimibu s ostatními fibráty nebylo studováno. Fibráty mohou zvyšovat exkreci cholesterolu do žluči, což může způsobit cholelithiázu. Ve zvířecích studiích ezetimib někdy zvyšoval cholesterol ve žluči, ale ne u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užitím ezetimibu nelze vyloučit. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována, pokud pacient současně užívá některý fibrát (viz body 4.3 a 4.4).

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

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

Ostatní interakce

Antacida: Souběžné 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 studován.

Současné 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% zmenšení 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 inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin 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 metabolizující léky na cytochromu P450. 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: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušeni léčby rosuvastatinem nebo snížení jeho dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný statisticky významný 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 se přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanci nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/ substituční hormonální léčba (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba při určení dávek perorálního kontraceptiva zvažovat.

U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může nastat podobný efekt. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

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

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

Ezetimib/rosuvastatin: Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu vedlo k 1,2x nárůstu AUC rosuvastatinu u pacientů s hypercholesterolémií (viz tabulka dále). Farmakodynamickou interakci s nežádoucími účinky mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit (viz bod 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor inhibuje transportér BCRP, což způsobuje 2,6násobné zvýšení AUC rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie. Je třeba zvážit přínos prevence závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod při užívání rosuvastatinu oproti rizikům spojeným se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu.

Ostatní léčivé přípravky: Na základě údajů získaných z interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce rosuvastatinu s digoxinem.

V klinických studiích interakcí nevykazoval ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku současně podávaného dapsonu, dextromethorphanu, 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 souběžně s jinými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici, má být upraveno dávkování. V případě, že 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).

Pokud je u léčivého přípravku pozorováno, že zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné snižovat počáteční dávku, avšak při zvyšování dávky rosuvastatinu nad 20 mg je třeba postupovat s opatrností.

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

<u>2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu</u>		
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 dní	10 mg, jednorázově	7,4násobné ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dní	7,1násobné ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dní	5 mg, jednorázově	5,2násobné ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dní	5 mg, jednorázově	3,8násobné ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorázově	3,1násobné ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobné ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Momelotinib 200 mg OD, 6 dní	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Ticagrelor 90 mg BID, 2 dny	10 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Teriflunomid, leflunomid	Není známo	2,5násobné ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorázově	2,3násobné ↑
Glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2násobné ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1násobné ↑
Capmatinib 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobné ↑
Klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobné ↑
Fostamatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobné ↑

Febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Tafamidis 61 mg BID ve dnech 1 a 2, s pokračovací frekvencí OD ve dnech 3 až 9	10 mg, jednorázově	2,0násobné ↑
<u>Méně než dvojnásobné zvýšení AUC rosuvastatinu</u>		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,6násobné ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5násobné ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobné ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	**1,2násobné ↑
<u>Snížení AUC rosuvastatinu</u>		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC rosuvastatinu*
Erythromycin 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorázově	47% ↓

* 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 “↑”, 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, QOD = každý druhý den

Následující léčivé přípravky/kombinace neměly klinicky významný vliv na poměr AUC rosuvastatinu při současném podávání:

Aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dní; Fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dní; Flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dní; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dní; Ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dní; Rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dní; Silymarin 140 mg TID po dobu 5 dní.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí v pediatrické populaci není znám.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen je v těhotenství a při kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy v reprodukčním věku musí používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou pro vývoj plodu nenahraditelné, 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 Elpen otěhotní, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Ezetimib:

Klinické údaje o použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici. Studie se zvířaty 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

Omezené údaje z publikovaných kazuistik ukazují, že jak rosuvastatin, tak ezetimib jsou přítomny v mateřském mléce v nízkém množství. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojenců. Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen je kontraindikován během kojení.

Fertilita

Z klinických studií nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu ezetimibu nebo rosuvastatinu na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, rosuvastatin při 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 Elpen nemá žádný nebo 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 vozidla nebo ovládání stroje je však třeba mít na paměti, že během léčby se může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly identifikovány 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 2 396 pacientům, 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 placebo. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky u ezetimibu byla srovnatelná s placebem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Frekvence neznámá
Poruchy krve a			Thrombocytopenie ²		Thrombocytopenie ⁵

lymfatického systému					
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce, včetně angioedému ²		Hypersenzitivita (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) ⁵
Endokrinní poruchy	Diabetes melitus ^{1,2}				
Poruchy oka					Oční forma myastenie
Metabolické a nutriční poruchy		Snížení chuti k jídlu ³			
Psychiatrické poruchy					Deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{2,4} , závratě ²	Parestezie ⁴		Polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	Periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ² , závratě ⁵ , parestezie ⁵ , Myasthenia gravis
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 , flatulence ³	Dyspepsie ³ , gastroezofageální refluxní onemocnění ³ , nauzea ³ , sucho v ústech ⁴ , gastritida	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		Svědění ^{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 soustavy a pojivové tkáně	Myalgie ^{2,4}	Artralgie ³ , křeče svalů ³ , bolest krku ³ , bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest končetin ⁴	Myopatie (včetně myositidy) ² , rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom ² , ruptura svalu ²	Artralgie ²	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach, někdy komplikované rupturou ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopatie/rh abdomyolýza 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			Edéma ² , astenie ⁵
Vyšetření	Zvýšení ALT, AST ⁴	zvýšení CPK v krvi ³ , zvýšení gama-glutamyl transferázy ³ , změna jaterních testů ³			

¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukózy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, 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 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 (se statinem nebo bez statinu). Protože tyto nežádoucí účinky byly zjištěny ze spontánních hlášení, jejich skutečné frekvence nejsou známy a nelze je určit.

Podobně jako u ostatních inhibitorů HMG-CoA reduktázy jeví výskyt nežádoucích účinků tendenci závislosti na dávce.

Účinky na ledviny: U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 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 nastalo ve většině případů spontánní snížení, resp. vymizení proteinurie. Dosavadní výsledky klinických studií a poregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů léčených rosuvastatinem byla pozorována hematurie a údaje z klinických studií ukazují, že výskyt je nízký.

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 myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s doprovodným akutním selháním ledvin nebo bez něj.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup kreatinínázy (CK) závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší (> 5 x horní limit), je třeba léčbu 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.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů:

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)

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

Laboratorní hodnoty

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

V klinických studiích byla CPK > 10x nad horní limit 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

lčených 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 Elpen u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (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 nad horní limit 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 pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek horního limitu, 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 (≥ 10 násobek horního limitu). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající (ve věku 10 až 17 let) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek horního limitu, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK (≥ 10 násobek horního limitu) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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 dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším 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 nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: přípravky upravující hladinu lipidů; inhibitory HMG CoA reductázy v kombinaci s ostatními přípravky upravujícími hladinu lipidů; rosuvastatin a ezetimib ATC kód: C10BA06

Mechanismus účinku:

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě látky snižující hladinu lipidů s mechanismy účinku, které se vzájemně doplňují. Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen snižuje zvýšenou krevní hladinu celkového cholesterolu (total-C), LDL-C, apolipoproteinu B (Apo B), triglyceridů (TG) a cholesterolu s jinou než vysokou hustotou (non-HDL-C) a zvyšuje hladinu cholesterolu s vysokou hustotou (HDL-C) tak, že inhibuje absorpci cholesterolu i jeho syntézu.

Rosuvastatin

Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor 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-C a inhibuje syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-C, celkového cholesterolu, triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-C. 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.

Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) závislá na dávce

(upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

Dávka	N	LDL-C	Celkový-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Ezetimib

Mechanismus účinku

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. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly).

Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který odpovídá za intestinální absorpci 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. 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

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

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

Kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Klinická účinnost

V 6týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg), který byl přidán k ustálené rosuvastatinové léčbě ve srovnání se zvyšováním dávek rosuvastatinu 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 a 10 mg) snížil LDL cholesterol o 21 %. Naproti 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).

Byla provedena 6týdenní, randomizovaná klinická studie navržená 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 kardiovaskulárního onemocnění (n=469). Signifikantně více pacientů užívajících rosuvastatin s ezetimibem 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 cholesterolu 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).

Paediatric population

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rosuvastatin a ezetimib v kombinované léčbě

Současné podávání 10 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné 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 asi 20 %.

Distribuce: rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především na 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 cytochrom P450. Hlavním zúčastněným isoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, zatímco lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reductázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se s rostoucí dávkou přípravku nemění. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %).

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

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

Zvláštní populace

Věk a pohlaví: věk a pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je podobná nebo menší než expozice u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatriká populace“ níže).

Rasa: farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Porucha funkce ledvin: v klinickém hodnocení 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 jeho N-desmetylm metabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl < 30$ ml/min) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmetylm metabolitu ve srovnání 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 s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child Pugh

skóre 8 a 9 byla však systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny kódované genem SLCO1B1 (OATP1B1) a genem ABCG2 (BCRP). Určité varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA jsou spojeny s přibližně 1,6násobně vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC), respektive 2,4násobně vyšší expozicí ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. U pacientů, kteří mají tyto genotypy (SLCO1B1 c.521CC or ABCG2 c.421AA), se doporučuje podávat nižší denní dávku přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen.

Paediatrická 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 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.

Současný příjem jídla (jídla s vysokým obsahem tuků 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 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Biotransformace: ezetimib je metabolizován především 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 10-20 % a 80-90 % 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 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). 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 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 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

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) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není

považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

U dalšího pacienta v dané 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 mírnou poruchou funkce jater (skóre 5–6 podle Child-Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (skóre 7–9 podle Child-Pugh) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. 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 (skóre > 9 podle Child-Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen podávat (viz bod 4.4).

Paediatrická 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 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 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity). V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Současné 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 běžných bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí 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 podávání byly pozorovány histopatologické změny jater u myší, laboratorních potkanů a v menší míře účinky na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u laboratorních potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic toxickým dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u člověka.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Povidon
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Mikrokryalická celulóza 102
Hypromelosa 2910 (E464)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470)

Potahová vrstva tablety

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg – potahová soustava Opadry 02F220026 žlutá obsahuje:
Hypromelosa 2910 (E464)
Makrogol 4000 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)
Červený oxid železitý (E172)

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 10 mg/10 mg – potahová soustava Opadry 02F270003 béžová obsahuje:
Hypromelosa 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Makrogol 4000 (E1521)
Mastek (E553b)

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 20 mg/10 mg – potahová soustava Vivacoat PC-2P-308 obsahuje:
Hypromelosa 6 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Makrogol 4000 (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 40 mg/10 mg – potahová soustava Opadry bílá OY-L-28900 obsahuje:
Monohydrát laktózy
Hypromelosa 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistry balené do kartónových krabiček.

Velikosti balení: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc
95, Marathonos Ave.
Pikermi Attica 19009
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg: 31/250/18-C
Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg: 31/251/18-C
Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg: 31/252/18-C
Rosuvastatin/Ezetimibe Elpen 5 mg/10 mg: 31/253/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 1. 2026