

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 5 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 10 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 20 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 30 mg/10 mg potahované tablety  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 40 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

30 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 30 mg rosuvastatinu (ve formě vápenaté soli) a 10 mg ezetimibu.

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

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 5 mg/10 mg potahovaná tableta obsahuje 62,86 mg laktózy.

Jedna 10 mg/10 mg potahovaná tableta obsahuje 62,85 mg laktózy.

Jedna 20 mg/10 mg potahovaná tableta obsahuje 62,85 mg laktózy.

Jedna 30 mg/10 mg potahovaná tableta obsahuje 62,79 mg laktózy.

Jedna 40 mg/10 mg potahovaná tableta obsahuje 62,84 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

5 mg/10 mg: Bílá nebo téměř bílá, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyrytou značkou R1 na jedné straně tablety. Průměr tablety: přibližně 10 mm.

10 mg/10 mg: Světle nahnědlé žlutá až světle hnědožlutá, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyrytou značkou R2 na jedné straně tablety. Průměr tablety: přibližně 10 mm.

20 mg/10 mg: Světle růžová, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyrytou značkou R4 na jedné straně tablety. Průměr tablety: přibližně 10 mm.

30 mg/10 mg: Světle hnědá, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyrytou značkou 30 na jedné straně tablety. Průměr tablety: přibližně 10 mm.

40 mg/10 mg: Světle šedofialová, kulatá, lehce bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými hranami, s vyrytou značkou R5 na jedné straně tablety. Průměr tablety: přibližně 10 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

### Primární hypercholesterolemie/homozygotní familiární hypercholesterolemie

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je indikován jako substituční léčba, která je doplňková k dietním a jiným nefarmakologickým léčebným opatřením (např. cvičení, snížení hmotnosti) pro použití u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemií, kteří jsou adekvátně léčeni jednotlivými účinnými látkami podávanými souběžně se stejným dávkováním jako v této fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky.

### Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou souběžně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, ale 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

Před zahájením léčby má pacient dodržovat standardní dietu ke snížení hladiny cholesterolu, která má pokračovat i během léčby.

Doporučená dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je jedna tableta denně.

Před převedením na přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. má být pacient léčen stabilními dávkami jednotlivých monokomponentních přípravků podávaných ve stejnou dobu. Dávka přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. má být stanovena podle dávek jednotlivých složek kombinace v době převodu.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, je-li to nutné, se má provádět pouze s monokomponentními přípravky a po stanovení příslušných dávek je možné převést pacienta na fixní kombinaci dávky příslušné síly.

### Podávání spolu se sekvestranty žlučových kyselin

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. má být podáván buď alespoň 2 hodiny před nebo alespoň 4 hodiny po podání sekvestrantů žlučových kyselin (viz bod 4.5).

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### **Starší pacienti**

U pacientů starších 70 let se doporučuje počáteční dávka rosuvastatinu 5 mg (viz bod 4.4). Ve vztahu k věku není nutná žádná další úprava dávky.

#### **Porucha funkce ledvin**

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

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena počáteční dávka rosuvastatinu 5 mg (clearance kreatininu <60 ml/min). Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg jsou kontraindikovány u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Použití přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a bod 5.2).

#### **Porucha funkce jater**

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh 5–6) není nutno dávku nijak upravovat.

Léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (skóre dle Childa a Pugh 7–9) nebo těžkou (skóre >9 dle Childa a Pugh) jaterní dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 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 4.3, 4.4 a 5.2). Pro pacienty s asijskými předky je doporučená počáteční dávka rosuvastatinu 5 mg. Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg jsou u těchto pacientů kontraindikovány.

#### Genetické polymorfismy

Genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA byly spojeny se zvýšenou expozicí rosuvastatinu. U pacientů s prokázaným genotypem c.521CC nebo c.421AA se doporučuje poloviční dávka obvykle doporučené dávky a maximální denní dávka 20 mg rosuvastatinu v tabletách (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

#### Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

U pacientů s predispozicí k myopatii je doporučená počáteční dávka rosuvastatinu 5 mg (viz bod 4.4). Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg jsou u některých z těchto pacientů kontraindikovány (viz bod 4.3).

#### Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je rosuvastatin podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci rosuvastatinu v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin, tikagrelor a některé inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5). Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby, a pokud je to nutné, zvážit dočasné ukončení léčby rosuvastatinem. V situacích, kdy je souběžné podávání těchto léčivých přípravků s rosuvastatinem nezbytné, mají být pečlivě zváženy přínos a riziko souběžné léčby a úprava dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. nebyla u dětí mladších 18 let stanovena.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. se nedoporučuje u pacientů mladších 18 let.

#### Způsob podání

Perorální podání

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. lze podávat v kteroukoli denní dobu, spolu s jídlem nebo bez něj.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u pacientů s aktivním onemocněním jater včetně nevysvětlitelné přetrvávající zvýšené koncentrace sérových aminotransferáz a při zvýšení sérových aminotransferáz překračujících trojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN).
- u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- u pacientů s myopatií.
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- u pacientů dostávajících souběžně cyklosporin.
- během těhotenství a kojení a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají příslušná antikoncepční opatření.

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg je kontraindikován u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Takové faktory zahrnují:

- středně těžkou poruchu funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)
- hypothyroidismus
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných poruch svalstva
- předcházející anamnézu muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu
- nadměrné pití alkoholu
- situace, při kterých může nastat zvýšení plazmatických hladin
- asijský původ
- souběžné podávání fibrátů (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Účinky na ledviny

U pacientů léčených vysokými dávkami rosuvastatinu, zejména 40 mg, byla pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie většinou tubulárního původu, která byla ve většině případů přechodného nebo občasného charakteru. Nebylo zjištěno, že by proteinurie byla známkou akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8). Frekvence hlášení závažných renálních nežádoucích účinků po uvedení na trh je vyšší při dávce 40 mg. Během rutinního sledování je vhodné u pacientů léčených dávkou rosuvastatinu 30 mg nebo 40 mg zvážit vyšetření renálních funkcí.

##### Účinky na kosterní svalstvo

Účinky rosuvastatinu na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza, byly hlášeny u pacientů léčených rosuvastatinem při všech dávkách a zejména při dávkách >20 mg.

Po uvedení ezetimibu na trh byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Nicméně velmi vzácně byla rhabdomyolýza popisována i při monoterapii ezetimibem a také velmi vzácně byla popisována i po přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) >10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno ezetimib, všechny statiny a veškeré tyto jiné léky, které pacient souběžně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d., je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o případné nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

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

##### *Stanovení kreatinkinázy*

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po namáhavém cvičení nebo za přítomnosti některé pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení hladin CK, která může ovlivnit interpretaci výsledků. Pokud jsou významně zvýšené výchozí hladiny CK (>5×ULN), je třeba provést ověřovací test během 5–7 dnů. Pokud opakovaný test potvrzuje výchozí hladiny CK>5×ULN, nemá se léčba zahajovat.

##### *Před léčbou*

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d., podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin
- hypotyreózu
- osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných poruch svalstva
- anamnézu muskulární toxicity s jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem
- nadměrné pití alkoholu

- věk více než 70 let
- situace, při kterých může nastat zvýšení hladin v krevní plazmě (viz body 4.2, 4.5 a 5.2)
- souběžné podávání fibrátů.

U těchto pacientů se má zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se klinické sledování. Pokud jsou výchozí hladiny CK významně zvýšené ( $>5 \times \text{ULN}$ ), nemá se léčba zahajovat.

#### *Během léčby*

Pacienti mají být požádáni, aby ihned hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zejména pokud jsou spojené s nevolností nebo zvýšenou teplotou. U těchto pacientů se má stanovit hladina CK. Pokud jsou hladiny CK výrazně zvýšené ( $>5 \times \text{ULN}$ ) nebo pokud jsou svalové symptomy závažné a způsobují během dne obtíže (dokonce i když jsou hladiny CK  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba terapii přerušit. Pokud symptomy odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a pečlivě pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hladinu CK.

Velmi vzácně byly hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny.

V klinických hodnoceních přípravku na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci rosuvastatinu s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo. Byl však pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie u pacientů dostávajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, cyklosporinu, kyseliny nikotinové, azolových antitumorkových, inhibitorů proteázy a makrolidových antibiotik. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie při souběžném podávání s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů souběžným podáváním přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. a fibrátů má být pečlivě zvážen oproti potenciálnímu riziku těchto kombinací. Dávky 30 mg a 40 mg rosuvastatinu jsou se souběžným podáváním fibrátů kontraindikovány (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. se nesmí podávat pacientům s akutním těžkým onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (například sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, těžké metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy; nebo nekontrolované záchvaty).

#### Kyselina fusidová

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. se nesmí podávat souběžně 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 několika fatálních) u pacientů užívajících souběžně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něho objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit souběžné podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

#### Účinky na játra

Podobně, jako je tomu při použití jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, je třeba přípravek

Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. používat s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrná množství alkoholických nápojů a/nebo kteří mají v anamnéze onemocnění jater.

Doporučuje se, aby se testy jaterních funkcí prováděly před zahájením léčby a 3 měsíce po nasazení léčby. Podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. se má přerušit nebo se má dávka snížit, pokud je hladina sérových aminotransferáz vyšší než trojnásobek horní meze normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) v poregistračním sledování byla vyšší u dávek 40 mg rosuvastatinu.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. vyléčit základní onemocnění.

V kontrolovaných studiích společného podávání ezetimibu se statinem bylo opakovaně pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz ( $\geq 3 \times$  horní hranice normálu [upper limit of normal, ULN]). Před zahájením podávání přípravku Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je nutno provést jaterní testy (viz bod 4.8).

#### Rasa

Farmakokinetické studie ukazují zvýšenou systémovou expozici rosuvastatinu u pacientů asijského původu ve srovnání s příslušníky kavkazské rasy (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Inhibitory proteázy

Zvýšená systémová expozice rosuvastatinu byla pozorována u subjektů užívajících rosuvastatin souběžně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem. Pozornost má být věnována jak prospěchu snižování hladiny lipidů pomocí rosuvastatinu u pacientů s HIV léčených inhibitory proteázy, tak potenciálnímu zvýšení plazmatické koncentrace rosuvastatinu při zahájení a titraci dávek rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteázy. Souběžné užívání s některými inhibitory proteázy se nedoporučuje, pokud dávka rosuvastatinu není upravena (viz body 4.2 a 4.5).

#### Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Terapie statiny musí být přerušena při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění.

#### Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi, a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukcí kardiovaskulárního rizika – a není proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Rizikové pacienti (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení hladin triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

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

#### Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

#### Antikoagulancia

Pokud se přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalized Ratio, INR) (viz bod 4.5).

#### 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 Krka d.d. okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

#### Pomocné látky

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

Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kontraindikované kombinace:

*Cyklosporin:* Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je kontraindikován u pacientů léčených souběžně cyklosporinem (viz bod 4.3). Souběžné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo k sedminásobnému zvýšení AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Souběžné podávání nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Ve studii u osmi pacientů 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 odlišné studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve studii se zkříženým uspořádáním (crossover) ve dvou obdobích, 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 plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC) (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu souběžného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

#### Nedoporučené kombinace:

*Inhibitory proteázy:* Souběžné podávání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno se 3násobným, resp. 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp.  $C_{max}$  v ustáleném stavu. Souběžné užívání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteázy 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 1).

*Tikagrelor:* Tikagrelor inhibuje transportér BCRP, což způsobuje 2,6násobné zvýšení AUC rosuvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku myopatie. Je třeba zvážit přínosy prevence

závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod užíváním rosuvastatinu a rizika spojená se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu.

*Inhibitory transportních proteinů:* Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání rosuvastatinu 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 4.5 Tabulka 1).

*Fibráty:* Souběžné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k zdvojnásobení hodnot  $C_{max}$  a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Gemfibrozil, fenofibrát a další fibráty zvyšují riziko myopatie při podávání souběžně s inhibitorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, i když se podávají samostatně. Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg jsou se souběžným podáváním fibrátu kontraindikovány (viz body 4.3 a 4.4). Počáteční dávka u těchto pacientů má být 5 mg.

U pacientů dostávajících fenofibrát 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 dostávajícím ezetimib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát v uvedeném pořadí). Souběžné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči vedoucí k cholelitiáze. Ve studiích prováděných na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči, ne však u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nelze vyloučit.

*Kyselina fusidová:* Studie interakcí s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při souběžném 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:* Souběžné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

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.

*Antikoagulancia:* Souběžné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný statisticky významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s 12 zdravými dospělými muži. Po uvedení ezetimibu na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu



nebo fluindionu. Pokud je ezetimib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby rosuvastatinem či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulantia) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušení léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodné monitorování INR.

*Erythromycin:* Souběžné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC a 30% snížení  $C_{max}$  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 isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

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

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

*Digoxin:* Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem.

*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 brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících souběžně 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.

*Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1):* Pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky známými tím, že zvyšují expozici rosuvastatinu, dávkování rosuvastatinu musí být upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné nebo vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání rosuvastatinu 40 mg 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 léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než 2násobně, není nutné snižovat úvodní dávku, avšak je třeba opatrnosti při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

**Tabulka 1. Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií**

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu

**Tabulka 1. Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií**

<b>2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu</b>		
<b>Dávkový režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkový režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC* rosuvastatinu</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Roxadustat 200 mg QOD	10 mg, jednorázově	2,9násobný ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
Momelotinib 200 mg OD, 6 dnů	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
Tikagrelor 90 mg BID, 2 dny	10 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Teriflunomid, leflunomid	Není známo	2,5násobný ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Kapmatinib 400mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciační dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Tafamidis 61 mg BID dny 1 & 2, dále OD dny 3 až 9	10 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Fostatinib 100 mg dvakrát denně	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
<b>Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu</b>		
<b>Dávkový režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkový režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC* rosuvastatinu</b>
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	1,2násobný ↑**
<b>Snížení AUC rosuvastatinu</b>		
<b>Dávkový režim interagujícího léčiva</b>	<b>Dávkový režim rosuvastatinu</b>	<b>Změna AUC* rosuvastatinu</b>
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
*Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změny 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.		
AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně, QOD = každý druhý den		

Následující léčivé přípravky/jejich kombinace neměly klinicky významný vliv na AUC rosuvastatinu při souběžném podávání: aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; silymarin 140 mg

TID po dobu 5 dnů.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při souběžném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný souběžně s ezetimibem neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

*Pediatrická populace:* Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí není u pediatrické populace znám.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

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

##### Těhotenství

Ženy ve fertilním věku musí používat vhodné antikoncepční metody.

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech poskytují omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jestliže pacientka během užívání tohoto přípravku otěhotní, je třeba léčbu ihned přerušit.

Ohledně použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. 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 zpráv naznačují, že rosuvastatin i ezetimib jsou v malém množství přítomny v lidském mateřském mléce. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojence. Přípravek Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. je během kojení kontraindikován.

##### Fertilita

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

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

Studie hodnotící účinky rosuvastatinu nebo ezetimibu na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby může objevit závrať.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $<1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $<1/100$ )
- Vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $<1/1\,000$ )
- Velmi vzácné ( $<1/10\,000$ )
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky pozorované při užívání rosuvastatinu jsou obecně mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu rosuvastatinem přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % probandů.

Profil nežádoucích účinků rosuvastatinu je založen na údajích z klinických studií a rozsáhlých zkušenostech po uvedení na trh. U pacientů užívajících ezetimib samostatně (n=2 396) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placebo (n=1 159), nebo u pacientů užívajících ezetimib souběžně se statinem (n=11 308) byly popsány následující nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (n=9 361). Nežádoucí účinky při použití po uvedení ezetimibu na trh byly odvozeny z hlášení týkajících se ezetimibu podávaného v monoterapii nebo se statinem.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

**Tabulka 2. Nežádoucí účinky zjištěné na základě údajů z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravků na trh**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Rosuvastatin	Ezetimib
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Trombocytopenie	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivní reakce včetně angioedému	Vzácné	–
	Přecitlivělost, včetně vyrážky, kopřivky a anafylaxe	–	Není známo
<i>Endokrinní poruchy</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Časté	–
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Snížená chuť k jídlu	–	Méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Deprese	Není známo	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Závrať	Časté	Není známo
	Polyneuropatie	Velmi vzácné	–
	Ztráta paměti	Velmi vzácné	–
	Periferní neuropatie	Není známo	–
	Poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr)	Není známo	–
	Parestzie	–	Méně časté
	Myasthenia gravis	Není známo	–
<i>Poruchy oka</i>	Oční forma myastenie	Není známo	–
<i>Cévní poruchy</i>	Návaly horka, hypertenze	–	Méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Kašel	Není známo	Méně časté
	Dyspnoe	Není známo	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zácpa	Časté	Není známo
	Nauzea	Časté	Méně časté
	Bolest břicha	Časté	Časté
	Pankreatitida	Vzácné	Není známo
	Průjem	Není známo	Časté
	Sucho v ústech	–	Méně časté
	Gastritida	–	Méně časté
	Flatulence	–	Časté
	Dyspepsie, gastroezofageální refluxní nemoc	–	Méně časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz	Vzácné	–
	Žloutenka	Velmi vzácné	–
	Hepatitida	Velmi vzácné	Není známo
	Cholelitiáza	–	Není známo
	Cholecystitida	–	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Pruritus	Méně časté	Méně časté
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté

	Kopřivka	Méně časté	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Není známo	–
	Erythema multiforme	–	Není známo
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)	Není známo	–
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Myalgie	Časté	Časté
	Myopatie (včetně myositidy)	Vzácné	Není známo
	Rhabdomyolýza	Vzácné	Není známo
	Artralgie	Velmi vzácné	Méně časté
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	Není známo	–
	Poškození šlach, někdy komplikované rupturou	Není známo	–
	Bolest zad	–	Méně časté
	Svalová slabost	–	Méně časté
	Bolest končetin	–	Méně časté
	Svalové spazmy, bolest krku	–	Méně časté
	Lupus-like syndrom	Vzácné	–
	Ruptura svalu	Vzácné	–
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Hematurie	Velmi vzácné	–
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Gynekomastie	Velmi vzácné	–
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie	Časté	Méně časté
	Edém	Není známo	–
	Periferní edém	–	Méně časté
	Únava	–	Časté
	Bolest na hrudi, bolest	–	Méně časté
<i>Vyšetření</i>	Zvýšené ALT nebo AST	–	Časté
	Zvýšení CPK, zvýšení gamma-glutamyltransferázy, abnormální jaterní testy	–	Méně časté

<sup>1</sup> Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti a absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené hladiny triacylglycerolů v krvi, hypertenze v anamnéze).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy je výskyt nežádoucích účinků rosuvastatinu závislý na dávce.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

**Účinky na ledviny:** U pacientů léčených rosuvastatinem byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u <1 % pacientů, kterým byl podáváno 10 mg, resp. 20 mg rosuvastatinu, a u přibližně 3 % pacientů, kterým bylo podáváno 40 mg rosuvastatinu. 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 peregistračního 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:** Účinky na kosterní svalstvo, například myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez renálního selhání, byly u pacientů léčených

rosuvastatinem ve všech dávkách hlášeny vzácně, zejména při dávkách >20 mg.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup hladin kreatinkinázy (CK). Ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud jsou zvýšené hladiny CK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

*Účinky na játra:* Podobně, jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, byl u malého počtu pacientů pozorován na dávce závislý vzestup hladin aminotransferáz; ve většině případů byl mírný, asymptomatický a přechodný.

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

- Sexuální dysfunkce
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4)

Četnost hlášení rhabdomyolýzy, závažných ledvinových a jaterních nežádoucích účinků (zahrnujících hlavně zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz) je vyšší při dávce 40 mg.

#### Laboratorní hodnoty

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

V klinických studiích byla CPK  $>10 \times \text{ULN}$  hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 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

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  $>10 \times \text{ULN}$  a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě (viz bod. 4.4). V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a dospívajících jako u dospělých.

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

#### 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/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky), případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření mají být symptomatická a podle potřeby podpůrná.

#### Rosuvastatin

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

#### 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 nebyla spojena s nežádoucími příhodami. Hlášené nežádoucí příhody nebyly závažné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Rosuvastatin

##### Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy, enzymu, který určuje rychlost přeměny 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Primárním místem působení rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování 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 částic VLDL a LDL.

##### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triacylglycerolů a zvyšuje HDL-cholesterol. Rovněž snižuje ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoAI (viz Tabulka 3). Rosuvastatin rovněž snižuje poměry LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C a nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

**Tabulka 3: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typu 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	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C přibližně 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (<3 mmol/l).

Ve velké studii s pacienty s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván celkem 435 pacientům v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a léčbu s ohledem na její cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. Třicet tři procent (33 %) pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL C (<3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku v otevřené studii byla hodnocena odpověď 42 pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin v dávce 20 mg až 40 mg. Ve sledované populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

### Ezetimib

#### Mechanismus účinku

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

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a 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 [<sup>14</sup>C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, 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.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný jako monoterapie nebo spolu se statinem významně snižoval celkový cholesterol (total-C), cholesterol s nízkou hustotou lipoproteinu (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) a triacylglyceroly (TG) a zvyšoval cholesterol s vysokou hustotou lipoproteinu (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

#### *Primární hypercholesterolemie*

V dvojité zasklepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 769 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali statin v monoterapii, a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP) (2,6–4,1 mmol/l [100–160 mg/dl], podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě statiny.



U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (přibližně 82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru studie, ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % a 4 % ezetimib versus placebo). Navíc ezetimib, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvyšuje HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 % nebo 0 % vůči výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích s 1 719 pacienty s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil HDL-C (3 %). Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tukích rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující lipidy, nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

### Rosuvastatin/Ezetimib

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Byla provedena 6týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie s paralelními skupinami, která hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu 10 mg přidaného ke stabilní léčbě rosuvastatinem v porovnání s vyšší titrací rosuvastatinu z 5 na 10 mg nebo 10 až 20 mg (n=440). Sdružené údaje prokázaly, že ezetimib přidaný do stabilních dávek rosuvastatinu 5 mg nebo 10 mg snížil LDL cholesterol o 21 %. Naopak zdvojnásobení rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo hladinu LDL cholesterolu o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %, p <0,001). Individuálně, ezetimib v kombinaci s rosuvastatinem 5 mg snížil hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 10 mg (12,3% rozdíl, p <0,001) a ezetimib v kombinaci s rosuvastatinem 10 mg snížil LDL cholesterol více než rosuvastatin 20 mg (rozdíl 17,5 %, p <0,001).

Byla provedena 6týdenní, randomizovaná studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost rosuvastatinu 40 mg samotného nebo v kombinaci s 10 mg ezetimibu u pacientů s vysokým rizikem koronárního srdečního onemocnění (n=469). Významně více pacientů užívajících rosuvastatin/ezetimib než samotný rosuvastatin dosáhli svého cíle ATP III LDL cholesterolu (<2,6 mmol/l [<100 mg / dl], 94,0 % vs 79,1 %, p <0,001) a případného cíle LDL cholesterolu (<1,8 mmol/l [<70 mg / dl]) u vysoce rizikových pacientů (79,6 % vs. 35,0 %, p <0,001). Kombinace rosuvastatinu s ezetimibem snížila LDL cholesterol významně více než rosuvastatin (-69,8 % vs. -57,1 %, p <0,001). Ostatní složky lipidového/lipoproteinového profilu byly také významně (p <0,001) zlepšeny rosuvastatinem/ezetimibem.

#### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Rosuvastatin

#### Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo asi 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 cholesterolu je asi 134 l. 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 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, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

### Eliminace

Přibližně 90 % 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 nemění s rostoucí dávkou přípravku. Hodnota geometrického průměru 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/nelinearita

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*

Věk a pohlaví nemá vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií se zdá být podobná jako u dospělých pacientů (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 černošským 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 nebo N-desmetylm metabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{cr} < 30$  ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný 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 jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců se skóre dle Childa a Puga 7 a méně. U dvou jedinců se skóre dle Childa a Puga 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se skóre dle Childa a Puga vyšším než 9.

#### *Genetické polymorfismy*

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny, které jsou kódovány geny SLCO1B1 (OATP1B1) a ABCG2 (BCRP). Určité varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, jsou spojeny s přibližně 1,6násobným zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu, resp. 2,4násobnému zvýšení expozice ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT resp. ABCG2 c.421CC. U pacientů, u kterých je známo, že

mají tyto genotypy (SLCO1B1 c521CC nebo ABCG2 c.421AA), se doporučuje nižší denní dávka rosuvastatinu.

#### *Pediatrická populace*

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

#### Ezetimib

##### Absorpce

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

Souběžné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se podal ve formě ezetimibu 10 mg tablety. 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 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 10–20 % 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  $^{14}\text{C}$ -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:**

##### *Pediatrická populace*

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí  $\geq 6$  let věku i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci  $< 6$  let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií.

##### *Starší pacienti*

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších pacientů ( $\geq 65$  let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých pacientů (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.

##### *Porucha funkce jater*

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s lehkou

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin (n=8; průměrná hodnota CrCl méně  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

#### *Pohlaví*

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.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Rosuvastatin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučníku 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 potkanů, doprovázená nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic 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 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 v souvislosti s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit.

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 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.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Souběžné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletním účinkům.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Laktóza

Mannitol (E 421)

Krospovidon typ A

Sodná sůl kroscarmelózy

Magnesium-stearát (E 470b)

Povidon K30

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

#### Potahová vrstva tablety:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Triacetin

Žlutý oxid železitý (E 172) –pro síly 10 mg/10 mg a 30 mg/10 mg

Červený oxid železitý (E 172) –pro síly 20 mg/10 mg, 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg

Černý oxid železitý (E 172) – pro síly 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, potahované tablety:*

OPA/Al/PVC//Al blistr: 10, 30, 90 a 100 potahovaných tablet, v krabici.

*Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg, potahované tablety:*

OPA/Al/PVC//Al blistr: 10, 30, 60, 90 a 100 potahovaných tablet, v krabici.

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**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 5 mg/10 mg: 31/362/22-C  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 10 mg/10 mg: 31/363/22-C  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 20 mg/10 mg: 31/364/22-C  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 30 mg/10 mg: 31/470/24-C  
Rosuvastatin/Ezetimibe Krka d.d. 40 mg/10 mg: 31/471/24-C

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

Datum první registrace (*pro síly 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg*): 11. 11. 2025

Datum první registrace (*pro ostatní síly*): 23. 1. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 11. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.gov.cz](http://www.sukl.gov.cz)).