

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Delipid Plus 40 mg/10 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 40 mg rosuvastatinu (ve formě tetrahydrátu zinečnaté soli rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Neoznačená samouzavírací tvrdá želatinová tobolka typu Coni Snap, velikost 0, s červeným víčkem a žlutým tělem, naplněná třemi tabletami: jedna tableta obsahující 10 mg ezetimibu je bílá nebo téměř bílá kulatá plochá tableta se zkosenými hranami se stylizovaným znakem E na jedné straně a kódem 612 na druhé straně; dvě tablety obsahující každá 20 mg rosuvastatinu jsou bílé nebo téměř bílé kulaté tablety s označením  na jedné straně a bez označení na druhé straně. Délka tobolky je asi 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie

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

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Delipid Plus je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a akutním koronárním syndromem (AKS) v anamnéze, kteří jsou dostatečně kontrolováni jednotlivými látkami podávanými současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci léčivého přípravku, ale ve formě samostatných přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Delipid Plus je indikován k léčbě dospělých pacientů náležitě léčených samostatně podávanými jednosložkovými přípravky ve stejných dávkách jako v doporučeném kombinovaném přípravku.

Pacient má držet vhodnou hypolipidemickou dietu, ve které má pokračovat i během léčby přípravkem Delipid Plus.

Doporučená denní dávka je jedna tobolka příslušné síly s jídlem nebo bez jídla.

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

Současné podávání přípravku se sekvestranty kyseliny žlučové

Přípravek Delipid Plus se má užívat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Delipid Plus u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Starší pacienti

U pacientů starších 70 let je doporučena počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Tato kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min) je doporučena počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu. Fixní dávková kombinace není vhodná zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být použity jednosložkové přípravky. Delipid Plus 40 mg/10 mg je kontraindikován u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná úprava dávky. Léčba přípravkem Delipid Plus se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou (Child-Pugh skóre 7 až 9) nebo těžkou (Child-Pugh skóre >9) jaterní dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2.). Delipid Plus je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená počáteční dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Fixní dávková kombinace není vhodná zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být použity jednosložkové přípravky. Delipid Plus 40 mg/10 mg je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Genetické polymorfismy

Genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA jsou spojeny se zvýšením expozice rosuvastatinu. U pacientů, u kterých je známo, že mají genotyp c.521CC nebo c.421AA, se doporučuje poloviční dávka obvykle doporučené dávky a maximální dávka 20 mg/10 mg přípravku Delipid Plus jednou denně (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučená počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Fixní dávková kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být použity jednosložkové přípravky.

Přípravek Delipid Plus 40 mg/10 mg je u některých z těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je přípravek Delipid Plus podáván souběžně s některými léčivými přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce na těchto transportních proteinech (např. cyklosporin a některé proteázové inhibitory včetně kombinací ritonavir a atazanavir, lopinavir a/nebo tipranavir; viz body 4.4 a 4.5). Pokud je to možné, je třeba hledat alternativní možnosti léčby a pokud to není možné, pak uvažovat o dočasném přerušení léčby přípravkem Delipid Plus. V případech, kdy je souběžná léčba těmito přípravky s přípravkem Delipid Plus nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika souběžné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Přípravek Delipid Plus se má užívat jednou denně ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se vodou.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Delipid Plus je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN);
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření;
- u pacientů se středně až těžce závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <60 ml/min);
- u pacientů s myopatií;
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5);
- u pacientů, kteří užívají současně cyklosporin
- u pacientů s predispozicí k myopatii/rhabdomyolýze. Tyto faktory zahrnují:
 - hypotyreózu
 - osobní nebo rodinnou anamnézu dědičných muskulárních poruch
 - předcházející anamnézu muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů
 - nadměrné požívání alkoholu
 - stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu
 - asijský původ
 - současné užívání fibrátů

(viz body 4.4, 4.5 a 5.2.)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 Delipid Plus okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

Účinky na kosterní svalstvo

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách nad 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v poregistračním sledování vyšší u dávky 40 mg.

Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Nicméně rhabdomyolýza byla hlášena velmi vzácně při podávání ezetimibu v monoterapii a také při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je potvrzena hladinou kreatinkinázy, musí být současná léčba ezetimibem, jakýmkoliv statinem a kteroukoliv látkou, o níž je známo, že je spojena se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě přerušena. Všechny pacienty zahajující léčbu je třeba poučit o riziku myopatie, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost (viz bod 4.8).

Myasthenia gravis, oční myastenien

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

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení CK, která může narušovat interpretaci výsledku.

Pokud jsou hladiny CK významně zvýšené na začátku ($>5 \times \text{ULN}$), je třeba během 5 až 7 dnů provést opakovaný test. Pokud opakovaný test potvrdí, že výchozí $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Přípravek Delipid Plus, podobně jako jiné inhibitory reductázy HMG-CoA, by se měl předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Mezi tyto faktory patří:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza hereditárních svalových onemocnění
- předcházející anamnéza svalové toxicity u jiného inhibitoru reductázy HMG-CoA nebo fibrátu
- nadměrné užívání alkoholu
- věk nad 70 let
- situace, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin (viz bod 5.2)
- současné užívání fibrátů.

U těchto pacientů je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšené ($>5 \times \text{ULN}$), léčba se nemá zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ($>5 \times \text{ULN}$) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přerušit. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty kreatinkinázy.

Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky

charakterizovaná slabostí proximální části svalů a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává bez ohledu na přerušení léčby statiny.

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

Přípravek Delipid Plus se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

Kyselina fusidová

Přípravek Delipid Plus se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

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

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Delipid Plus a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Účinky na játra

V kontrolovaných studiích u pacientů léčených současně ezetimibem a statinem bylo pozorováno následné zvýšení hladiny transamináz (≥ 3 násobek horní hranice normy [ULN]).

Doporučuje se provést testy jaterních funkcí před zahájením léčby a 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Je-li hladina sérových transamináz větší než trojnásobek horní hranice normy, je třeba léčbu rosuvastatinem ukončit nebo snížit dávku. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v poregistračním sledování je vyšší u dávky 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Delipid Plus nejprve léčit základní onemocnění.

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater přípravek Delipid Plus nedoporučuje (viz bod 5.2).

Účinky na ledviny

Proteinurie zjištěná pomocí diagnostických proužků, která je většinou tubulárního původu, byla pozorována u pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, zejména dávkou 40 mg, a byla ve většině případů přechodná nebo intermitentní. Bylo prokázáno, že proteinurie není prediktivní pro akutní nebo progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během poregistračního sledování byla četnost hlášení závažných nežádoucích účinků týkajících se ledvin vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg je vhodné zvážit zařazení sledování funkce ledvin do rutinních kontrol (minimálně každé 3 měsíce).

Rasa

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

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin souběžně s různými proteázovými inhibitory v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba vážit mezi prospěchem z léčby přípravkem Delipid Plus na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány proteázové inhibitory, a rizikem zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a když se rozhoduje o zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených proteázovými inhibitory. Souběžné užívání s některými proteázovými inhibitory se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku Delipid Plus (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

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

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti s rizikem pro vznik diabetu (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) by měli být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

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

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím přípravek Delipid Plus a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Delipid Plus přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace

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

Onemocnění jater a alkohol

Přípravek Delipid Plus by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Přípravek Delipid Plus obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tvrdé tobolce, to znamená, že je

v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

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

Přípravek Delipid Plus je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem (viz bod 4.3). Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří užívali stabilní dávku cyklosporinu, vedlo podání jedné dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (2,3 až 7,9násobnému) zvýšení průměrné hodnoty AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n=17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními subjekty, které dostávaly ezetimib samostatně. V dvoufázové zkřížené studii, provedené na 12 zdravých jedincích, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dnů 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 současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Gemfibrozil a jiné přípravky pro snižování lipidů: Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4).

Nedoporučované kombinace

Inhibitory proteáz: Současné užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je neznámý přesný mechanismus interakce (viz bod 4.5, Tabulka). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se současným užíváním 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) projevilo zvýšením hodnot AUC rosuvastatinu přibližně třikrát a C_{max} přibližně sedmkrát. Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5, Tabulka). Tato kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájeny léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

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 při užívání rosuvastatinu a rizika spojená se zvýšenými plazmatickými koncentracemi rosuvastatinu. **V některých případech vedlo současné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a k rhabdomyolýze.**

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

Gemfibrozil a jiné léčivé přípravky pro snižování hladiny lipidů: Současné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4). Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce

s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může. Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) snižující hladiny lipidů (≥ 1 g/den) zvyšují riziko myopatie při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolávat myopatii, jsou-li podávány samostatně.

U pacientů užívajících fenofibráty a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibráty indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz bod 4.8). Současné užívání s fenofibrátem mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu přibližně 1,5krát a s gemfibrozilem 1,7krát. Současné užívání ezetimibu s jinými fibráty nebylo zkoumáno. Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče, což vede ke vzniku cholelitiázy. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladinu cholesterolu ve žlučnickové žluči, ale ne u všech druhů zvířat (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Kyselina fusidová: Interakční studie s rosuvastatinem a kyselinou fusidovou nebyly provedeny. Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou, farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

Jiné interakce

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

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

Erythromycin: Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo k 20% snížení hodnoty AUC_{0-t} a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Tato interakce může být způsobena zvýšením hybnosti střev 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. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce.

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

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

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii u dvanácti zdravých dospělých mužů. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšeného protrombinového času (INR) u pacientů, kteří měli

ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. Pokud se přípravek Delipid Plus přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.4).

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

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

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

Statiny: Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

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

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

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

Pokud léčivý přípravek zvyšuje AUC rosuvastatinu méně než dvojnásobně, není nutné upravovat úvodní dávku, ale je třeba postupovat opatrně při zvýšení dávky rosuvastatinu nad 20 mg.

Tabulka 1 Vliv současně 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
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-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	NA	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 400 mg BID	10 mg, jednorázově	2,1násobný ↑
klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
fostamatinib 100 mg BID	20 mg, jednorázově	2,0násobný ↑
tafamidis 61 mg BID 1. a 2. den, následovaný OD 3. až 9. den	10 mg, jednorázově	2násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
febuxostat 120 mg OD	10 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑**
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20 % ↓
baicalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47 % ↓

* Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi současným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako „↑“, 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/kombinace neměly klinicky významný účinek na poměr AUC rosuvastatinu při současném 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.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Delipid Plus je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční metody.

Těhotenství

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

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

Rosuvastatin:

Omezené údaje z publikovaných hlášení naznačují, že rosuvastatin je přítomen v lidském mléce.

Rosuvastatin se vylučuje do mléka potkanů. Vzhledem k mechanismu účinku rosuvastatinu existuje potenciální riziko nežádoucích účinků u kojence. Rosuvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Ezetimib:

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

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích přípravku Delipid Plus na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Delipid Plus nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné.

V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

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

Podle dostupných údajů z klinických studií užívalo 1200 pacientů rosuvastatin v kombinaci s ezetimibem. Jak bylo uvedeno v publikované literatuře, nejčastější nežádoucí účinky spojené s kombinovanou léčbou rosuvastatinu s ezetimibem u pacientů s hypercholesterolemií jsou zvýšené jaterní transaminázy, zažívací potíže a bolesti svalů. Jedná se o známé nežádoucí účinky účinných látek. Nicméně pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem (viz bod 5.2).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie ²		trombocytopenie ³
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce včetně angioedému ²		Hypersenzitivita, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému ³
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus ^{1, 2}				
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu ³			
Psychiatrické poruchy					deprese ^{2,3}
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^{2,3} , závratě ²	parestézie ³		polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ² , závratě ³ , myasthenia gravis

Poruchy oka					oční forma myastenien
Cévní poruchy		návaly horka ³ ; hypertenze ³			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel ³			kašel ² , dyspnoe ^{2,3}
Gastrointestinální poruchy	zácpa ² , nauzea ² , bolest břicha ^{2,3} , průjem ³ ; flatulence ³	dyspepsie ³ ; gastroezofageální reflux ³ ; nauzea ³ sucho v ústech ³ ; gastritida ³	pankreatitida ²		průjem ² , pankreatitida ³ ; zácpa ³
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení jaterních transamináz ²	žloutenka ² , hepatitida ²	hepatitida ³ , cholelitiáza ³ , cholecystitida ³
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus ^{2,3} , vyrážka ^{2,3} , kopřivka ^{2,3}			Stevens-Johnsonův syndrom ² , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ² ; erythema multiforme ³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie ^{2,3}	arthralgie ³ ; svalové spasmy ³ ; bolest krku ³ bolest zad ³ ; svalová slabost ³ ; bolest končetin ³	myopatie (včetně myozitidy) ² , rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom ² , ruptura svalu ²	arthralgie ²	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach někdy komplikované rupturou ² , myopatie/rhabdomyolýza ³ (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 ³ ; periferní edém ³			edém ²
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo	zvýšení CPK v krvi ³ ; zvýšení			

	AST ³	gamma-glutamyl-transferázy ³ ; abnormální test jaterních funkcí ³			
--	------------------	---	--	--	--

¹ Frekvence výskytu bude u rosuvastatinu záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukosa nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

² Profil nežádoucích účinků u rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a rozsáhlého post-marketingového sledování.

³ Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s ezetimibem (v monoterapii nebo současně se statinem) nebo ezetimibem buď samostatně, nebo se statinem, hlášené po uvedení na trh. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem (n=2396) s vyšší incidencí než u placeba (n=1159) nebo u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se statinem (n=11308) s vyšší incidencí než u samotného statinu (n=9361). Po uvedení na trh byly nežádoucí účinky odvozeny z hlášení obsahujících ezetimib podávaný buď samostatně, nebo se statinem.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku.

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

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

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

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

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

Při užívání některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

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

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

Laboratorní hodnoty

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

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Delipid Plus u dětí ve věku do 18 let nebyly ještě stanoveny (viz bod 5.1).

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

Ezetimib:

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq 3 \times$ 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 ($\geq 10 \times$ násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře 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

4.9 Předávkování

O předávkování rosuvastatinem nejsou k dispozici žádné publikované údaje.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem.

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až

14 dnů, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dnů bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla pozorována žádná toxicita po jednorázovém podání perorálních dávek 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg ezetimibu psům. Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné.

V případě předávkování by měla být poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů.

ATC kód: C10BA06

Rosuvastatin

Mechanismus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb)

(upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

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

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

Ezetimib

Mechanismus účinku

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny

cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a tyto rozdílné mechanismy společně zajišťují komplementární snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s 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 [^{14}C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Podávání ezetimibu se statinem je účinné při snižování rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem (AKS) v anamnéze.

Současné podávání rosuvastatinu a ezetimibu

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinovaná terapie rosuvastatinem a ezetimibem

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

Rosuvastatin

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

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

Biotransformace: Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-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 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbované a neabsorbované léčivé látky) a zbytek močí.

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví: U dospělých se neprojevil žádný klinicky významný vliv věku nebo pohlaví na farmakokinetiku rosuvastatinu. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií se zdá být podobná nebo nižší než u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatrická populace“ níže).

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

Porucha funkce ledvin: V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-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 ustáleném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se

zdravými dobrovolníky.

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

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

Genetické polymorfismy: Dispozice inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnuje transportní proteiny OATP1B1 a BCRP kódované genem SLCO1B1 (OATP1B1) a genem ABCG2 (BCRP). Některé varianty těchto genů, jako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, jsou spojeny s přibližně 1,6krát vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC), respektive 2,4krát vyšší expozicí, v porovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. U pacientů, u kterých je známo, že mají tyto genotypy (SLCO1B1 c.521CC nebo ABCG2 c.421AA), se doporučuje nižší denní dávka přípravku Delipid Plus.

Pediatrická populace:

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

Ezetimib

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

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

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví: Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelná. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

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

Porucha funkce ledvin: Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $Cl_{Cr} \leq 30$ 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 renální funkce není nutno dávku nijak upravovat. Další pacient v dané studii (po transplantaci ledviny, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber).

Rosuvastatin: Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Nebyly hodnoceny specifické testy účinků na hERG. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při úrovních expozice podobných úrovním klinické expozice, byly následující: ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pravděpodobně v důsledku farmakologického účinku rosuvastatinu pozorovány histopatologické změny na játrech u myši, potkanů a v menším rozsahu s účinkem na žlučník psů, ale nikoliv opic. Dále byla při vyšším dávkování pozorována testikulární toxicita u psů a opic. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem mláďat ve vrhu, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic toxickým 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 ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace

cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neprojevil jako teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatalní a postnatalní vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tobolek

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (obsahuje mikrokrytalickou celulosu (E460) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551))

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Magnesium-stearát (E 572)

Povidon (E 1201)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Mannitol (E 421)

Natrium-lauryl-sulfát (E 514)

Částečně substituovaná hyprolóza (E 463)

Obal tobolek

Víčko tobolek: červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), želatina

Tělo tobolek: želatina, žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tvrdých tobolekách v blistru tvarovaném za studena (OPA/Al/PVC//Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

31/356/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 10. 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2026