

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ROZOR 10 mg/10 mg  
ROZOR 20 mg/10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ROZOR 10 mg/10 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli) a 10 mg ezetimibu.

ROZOR 20 mg/10 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli) a 10 mg ezetimibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

ROZOR 10 mg/10 mg: ružová, okrúhla, filmom obalená tableta s priemerom 10,1 mm, označená „AL“ na jednej strane.

ROZOR 20 mg/10 mg: ružová, okrúhla, filmom obalená tableta s priemerom 10,7 mm, plochá na oboch stranách.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypercholesterolémia

ROZOR je indikovaný ako podporná liečba k diéte u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liečivami podávanými súbežne v rovnakej dávke ako vo fixnej kombinácii, ale vo forme samostatných liekov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Pacient má byť na vhodnej diéte znižujúcej lipidy a počas liečby ROZOROM má v tejto diéte pokračovať.

ROZOR sa môže podávať v dávke 10 mg/10 mg až 20 mg/ 10 mg. Odporúčaná dávka je jedna filmom obalená tableta podávanej sily na deň, užívaná s jedlom alebo bez jedla.

ROZOR nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby má byť vykonané len s jednozložkovými liekmi a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Liečba má byť nastavená individuálne, podľa cieľovej hladiny lipidov, odporúčaného výsledku liečby a pacientovej odpovede na liečbu. Úprava dávky, ak je potrebná, môže byť vykonaná po 4 týždňoch.

ROZOR 10 mg/10 mg nie je vhodný na liečbu pacientov vyžadujúcich dávku rosuvastatínu 20 mg.

ROZOR sa má užívať buď  $\geq 2$  hodiny pred alebo  $\geq 4$  hodiny po podaní adsorbentu žlčových kyselín.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ROZORU u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### *Použitie u starších pacientov*

U pacientov vo veku nad 70 rokov (pozri časť 4.4) sa odporúča začiatková dávka 5 mg rosuvastatínu. Fixná kombinácia liečiv nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby má byť vykonané s jednozložkovými liekmi a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

#### *Dávkovanie u pacientov s renálnou insuficienciou*

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg rosuvastatínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 60$  ml/min). Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby sa majú použiť len jednozložkové lieky a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Použitie rosuvastatínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

#### *Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná úprava dávky. Liečba ROZOROM sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $> 9$ ) (pozri časti 4.4 a 5.2).

ROZOR je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### *Rasa*

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu (pozri časti 4.4 a 5.2). Odporúčaná začiatková dávka rosuvastatínu u pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby sa majú použiť jednozložkové lieky a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

#### *Genetický polymorfizmus*

Je známe, že špecifické typy genetických polymorfizmov môžu viesť k zvýšenej expozícii rosuvastatínu (pozri časť 5.2). U pacientov, o ktorých je známe, že majú takýto špecifický polymorfizmus, sa odporúča nižšia denná dávka.

#### *Dávkovanie u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie*

Odporúčaná začiatková dávka rosuvastatínu je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie (pozri časť 4.4). Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby sa majú použiť jednozložkové lieky a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

#### *Súbežná liečba*

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko vzniku myopatie (vrátane rabdomyolýzy) narastá, ak sa ROZOR podáva súbežne s liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rosuvastatínu kvôli interakcii s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín a niektoré inhibitory proteázy, vrátane kombinácií ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom, a/alebo tipranavirom; pozri časti 4.4 a 4.5).

Vždy, ak je to možné, je potrebné zvážiť použitie alternatívnej liečby a v prípade potreby zvážiť aj dočasné prerušenie liečby ROZOROM. V situáciách, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liečiv s ROZOROM, je potrebné dôkladne zvážiť prínosy a riziká súbežnej liečby a úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

ROZOR sa má užívať každý deň, raz denne v rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla.

Filmom obalená tableta sa má prehltnúť celá a zapiť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

ROZOR je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivá (rosuvastatín, ezetimib) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetliteľného, pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz, ktoré 3-násobne prekračuje hornú hranicu normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN) (pozri časť 4.4);
- počas gravidity a dojčenia a ženám vo fertilnom veku, ak nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6);
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 5.2);
- u pacientov s myopatiou (pozri časť 4.4);
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov liečených rosuvastatínom vo všetkých dávkach, a najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza.

Po uvedení ezetimibu na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným liečivám, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov, alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy, okamžite treba ukončiť užívanie ezetimibu, akéhokoľvek statínu a ktorejkoľvek z týchto liečiv, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy, ktoré pacient užíva súbežne. Všetkých pacientov, ktorí začínajú liečbu, je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

#### Účinky na pečeň

V kontrolovaných skúšaní, v ktorých sa pacientom podával ezetimib súbežne so statínom, sa pozorovalo následné zvýšenie transamináz ( $\geq 3$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt [ULN]).

Odporúča sa urobiť vyšetrenie funkcie pečene 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom. Liečba rosuvastatínom sa má ukončiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreoidizmom alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť základné ochorenie pred začatím liečby ROZOROM.

Keďže nie sú známe účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, použitie ROZORU sa neodporúča (pozri časť 5.2).

#### Ochorenie pečene a alkohol

ROZOR sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvo alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

### Účinky na obličky

U pacientov liečených vyššou dávkou rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču diagnostickým prúžkom zistila proteinúria, ktorá mala zväčša tubulárny pôvod a vo väčšine prípadov mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nebola indikátorom akútneho alebo progresívneho ochorenia obličiek (pozri časť 4.8).

### Meranie hladiny kreatínkinázy

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú merať po namáhavom cvičení, alebo ak existuje vysvetliteľná alternatívna príčina zvýšenia CK, pretože to môže skresliť interpretáciu výsledkov. Ak sú východiskové hodnoty CK signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), je potrebné urobiť potvrdzujúce vyšetrenie v priebehu 5 až 7 dní. Ak opakované vyšetrenie potvrdí východiskové hodnoty CK > 5-násobok ULN, liečba sa nemá začať.

### Pred liečbou

ROZOR, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, sa majú predpisovať s opatnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie/rabdomyolýzy. Medzi takéto faktory patrí:

- porucha funkcie obličiek;
- hypotyreoidizmus;
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch;
- výskyt svalovej toxicity v minulosti po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov;
- vek nad 70 rokov;
- stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hodnôt (pozri časť 5.2);
- súbežné užívanie fibrátov.

U takýchto pacientov treba posúdiť riziká liečby v porovnaní s možnými prínosmi a odporúča sa klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa nemá začať.

### Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľnú svalovú bolesť, slabosť alebo kŕče, obzvlášť ak sa spájajú s celkovou nevoľnosťou a horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladiny CK. Liečba sa má ukončiť, ak sú hladiny CK výrazne zvýšené (> 5-násobok ULN), alebo ak sú svalové symptómy závažné a spôsobujú diskomfort (dokonca aj keď sú hodnoty CK ≤ 5-násobkom ULN). Rutinné sledovanie hladín CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné.

Počas liečby alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu, sa veľmi zriedkavo hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM). Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktorá pretrváva napriek ukončeniu liečby statínmi.

Klinické skúšania u malého počtu pacientov, ktorí užívali rosuvastatín a súbežnú liečbu, nepreukázali zvýšenie účinkov na kostrové svalstvo. Pozorovala sa však zvýšená incidencia myozitídy a myopatie u pacientov užívajúcich iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteázy a makrolidovými antibiotikami. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, keď sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa neodporúča kombinovať ROZOR a gemfibrozil. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním ROZORU s fibrátmi je potrebné dôkladne zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií.

ROZOR sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením poukazujúcim na myopatiu alebo s predispozíciou na zlyhanie obličiek v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

### Kyselina fusidová

ROZOR sa nesmie podávať súbežne s kyselinou fusidovou v liekových formách na systémové podanie ani v priebehu 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje systémové podanie kyseliny fusidovej za nevyhnutné, sa má liečba statínmi prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niekoľkých smrteľných prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov je potrebné upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opätovne zaviesť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, keď je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania ROZORU a kyseliny fusidovej sa má zväžiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

### Inhibítory proteázy

Pozorovala sa zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu u subjektov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Je potrebné zväžiť aj prínosy znižovania lipidov používaním ROZORU u HIV pacientov, ktorým sa podávajú inhibítory proteázy, ako aj možné zvýšenie plazmatických koncentrácií rosuvastatínu pri začatí liečby a postupnom zvyšovaní dávky rosuvastatínu u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, pokiaľ sa dávka ROZORU neupraví (pozri časti 4.2. a 4.5).

### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli doteraz stanovené.

Ak je podozrenie na cholelitiázu u pacienta užívajúceho ROZOR a fenofibrát, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

### Antikoagulancia

Ak je ROZOR pridaný k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, je potrebné náležite monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR – International Normalised Ratio) (pozri časť 4.5).

### Cyklosporín

Pozri časti 4.3 a 4.5.

### Rasa

Farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom preukázali zvýšenie expozície u subjektov ázijského pôvodu v porovnaní s bielou rasou (pozri časti 4.2. a 5.2).

### Intersticiálna choroba pľúc

Výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc boli hlásené pri niektorých statínoch, obzvlášť počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.8). Príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravia (únava, strata hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinutú intersticiálnu chorobu pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že skupinovým účinkom statínov je zvýšenie hladiny glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (hodnota glukózy nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) treba sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými usmerneniami.

V štúdiu JUPITER sa hlásila celková frekvencia *diabetu mellitus* 2,8 % po rosuvastatíne a 2,3 % po placebe, väčšinou u pacientov s hodnotou glukózy nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ROZORU u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené, preto sa neodporúča jeho používanie v tejto vekovej skupine.

### Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe rosuvastatínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní tohto lieku majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a majú byť dôkladne sledovaní. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto reakcie, liečba ROZOROM sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Pokiaľ sa u pacienta počas užívania ROZORU objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba ROZOROM u tohto pacienta sa nesmie nikdy znovu začať.

### Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). ROZOR sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

### Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Kontraindikácie

#### Cyklosporín:

Počas súbežnej liečby s rosuvastatínom a cyklosporínom boli hodnoty AUC rosuvastatínu v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie nemalo vplyv na plazmatické koncentrácie cyklosporínu.

Súbežné podávanie ROZORU a cyklosporínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

V skúšaní s ôsmimi pacientami po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10 mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozmedzie 2,3 až 7,9) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých dobrovoľníkov, ktorá dostávala samotný ezetimib v inom skúšaní (n = 17). V inom skúšaní mal pacient s transplantovanou obličkou a závažnou renálnou insuficienciou, ktorý užíval cyklosporín a iné ďalšie lieky, 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V dvojdoberj skríženej štúdií s dvanástimi zdravými jedincami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozmedzie 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolované skúšanie účinku súbežného podania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa neuskutočnilo.

### Neodporúčané kombinácie

#### Inhibitory proteázy:

Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri časť 4.5 Tabuľka). Súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického štúdie bolo spojené s približne 3-násobným zvýšením AUC a 7-násobným zvýšením  $C_{max}$  rosuvastatínu. O súbežnom užívaní rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže uvažovať po dôkladnom zvážení úprav dávkovania rosuvastatínu vychádzajúcim z očakávaného zvýšenia v expozícii rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka). Kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť vykonaná s jednozložkovými liekmi a až po nastavení na vhodné dávky možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Inhibitory transportných proteínov:

Rosuvastatín je substrátom niektorých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie ROZORU s liekmi, ktoré inhibujú tieto transportné proteíny, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám rosuvastatínu a zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľka).

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká:

Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k 2-násobnému zvýšeniu  $C_{max}$  a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie gemfibrozilu trochu zvýšilo celkovú koncentráciu ezetimibu (približne 1,7-násobne).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne relevantné farmakokinetické interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Súbežné podávanie fenofibrátov trochu zvýšilo celkovú koncentráciu ezetimibu (približne 1,5-násobne).

Fenofibrát a iné fibráty zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, pravdepodobne kvôli tomu, že môžu spôsobiť myopatiu pri samostatnom podávaní. U pacientov užívajúcich fenofibrát a ezetimib si lekár musí uvedomovať možné riziko cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8). Pri podozrení na cholelitiázu u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát je indikované vyšetrenie žlčníka a túto liečbu treba ukončiť (pozri časť 4.8). Súbežné podávanie ezetimibu s ďalšími fibrátmi sa neskúmalo. Fibráty môžu zvýšiť exkréciu cholesterolu do žlče, čo môže viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil hladinu cholesterolu v žlči, ale nie u všetkých druhov (pozri časť 5.3). V spojení s terapeutickým použitím ezetimibu sa nedá vylúčiť litogénne riziko.

Kyselina fusidová:

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom systémovom podávaní kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamické alebo farmakokinetické, alebo obidvoch) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niekoľkých smrteľných prípadov).

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

Ďalšie interakcie

Antacidá:

Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid s obsahom hydroxidu hlinitého a horečnatého viedlo k poklesu plazmatických koncentrácií rosuvastatínu približne o 50 %. Tento účinok sa však zmiernil, ak sa antacidum podalo 2 hodiny po podaní rosuvastatínu. Klinický význam tejto interakcie sa neskúmalo.

Súbežné podávanie antacid viedlo k zníženiu rýchlosti absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny účinok na biologickú dostupnosť ezetimibu. Táto znížená rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky signifikantnú.

Erytromycín:

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC<sub>0-t</sub> a 30 % poklesu hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatínu. Táto interakcia môže byť spôsobená zvýšením motility čreva vyvolanej erytromycínom.

Enzýmy cytochrómu P450:

Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Okrem toho je rosuvastatín substrátom s nízkou afinitou pre tieto izoenzýmy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) alebo ketokonazolom (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie.

Predklinické štúdie ukázali, že ezetimib neindukuje metabolizmus prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liečivami, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

#### Antagonisty vitamínu K:

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy môže začatie liečby alebo postupné zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulantia) viesť k zvýšeniu INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Ukončenie podávania alebo postupné znižovanie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné monitorovať INR.

Súbežné podávanie ezetimibu (10 mg raz denne) nemalo žiadny účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas v štúdií s 12 zdravými dospelými mužmi. Po uvedení lieku na trh však bolo hlásené zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, u ktorých sa ezetimib pridal k warfarínu alebo fluindiónu. Ak sa ROZOR pridá k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulantiu alebo fluindiónu, je nutné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

#### Perorálne kontraceptíva/hormonálna substitučná liečba (HRT):

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k zvýšeniu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Tieto zvýšenia plazmatických koncentrácií je potrebné vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a HRT nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému účinku. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických skúšaniach a bola dobre tolerovaná.

V klinických interakčných štúdiách ezetimib nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel).

#### Kolestyramín:

Súbežné podanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. V dôsledku pridania ezetimibu k kolestyramínu môže byť ďalšie zníženie LDL cholesterolu negatívne ovplyvnené ich vzájomnou interakciou (pozri časť 4.2).

#### Statíny:

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

#### Tikagrelor:

Tikagrelor môže ovplyvniť vylučovanie rosuvastatínu obličkami, a tým zvýšiť riziko kumulácie rosuvastatínu. Aj keď presný mechanizmus nie je známy, v niektorých prípadoch súbežné podávanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženej funkcii obličiek, zvýšeniu hladiny CK a rabdomyolýze.

#### Iné lieky:

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné interakcie medzi rosuvastatínom a digoxínom.

V klinických interakčných štúdiách ezetimib nemal žiadny účinok na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu počas súbežného podávania. Cimetidín podávaný súbežne s ezetimibom nemal žiadny účinok na biologickú dostupnosť ezetimibu.

#### **Interakcie, ktoré si vyžadujú úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri aj tabuľku nižšie):**

Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávkovanie. Ak sa očakáva 2-násobné alebo vyššie zvýšenie expozície (AUC), je potrebné začať s dávkou rosuvastatínu 5 mg raz denne. Maximálna denná dávka sa má upraviť tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu neprekročila expozíciu pri dennej dávke 40 mg rosuvastatínu užívaného bez liekov vyvolávajúcich interakcie, napríklad rosuvastatín v dávke



20 mg s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a rosuvastatín v dávke 10 mg v kombinácii s atazanavirom/ritonavírom (3,1-násobné zvýšenie).

**Účinnok súbežne podávaných liečiv na expozíciu rosuvastatínu (AUC, v poradí podľa klesajúcej hodnoty) z publikovaných klinických skúšaní**

Režim dávkovania interagujúcich liekov	Režim dávkovania rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov	10 mg OD, 10 dní	7,1-násobne ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	3,1-násobne ↑
simeprevir 150 mg OD, 7 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,8-násobne ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	2,7-násobne ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobne ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobne ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑
dronedarón 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobne ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobne ↑**
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dní	10 mg, jednorazová dávka	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dní	40 mg, 7 dní	↔
silymarín 140 mg TID, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	↔
fenofibrát 67 mg TID, 7 dní	10 mg, 7 dní	↔
rifampicín 450 mg OD, 7 dní	20 mg, jednorazová dávka	↔
ketokonazol 200 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	↔
flukonazol 200 mg OD, 11 dní	80 mg, jednorazová dávka	↔
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
bajkalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓
regorafenib 160 mg OD, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	3,8-násobne ↑

\*Údaje uvedené ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného. Údaje uvedené ako percentuálna zmena predstavujú percentuálny rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.

Zvýšenie je vyjadrené ako „↑“, žiadna zmena ako „↔“ a zníženie ako „↓“

\*\*Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií zameraných na rôzne dávkovania rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejší pomer.  
OD = raz denne, BID = dvakrát denne, TID = trikrát denne, QID = štyrikrát denne

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

ROZOR je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.  
Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodnú metódu antikoncepcie.

##### Gravidita

###### *Rosuvastatín:*

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývin plodu nenahraditeľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA-reduktázy prevažujú nad prínosmi liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách poskytujú obmedzené dôkazy reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ak počas užívania ROZORU pacientka otehotnie, liečbu je potrebné okamžite ukončiť.

###### *Ezetimib:*

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách zamerané na používanie ezetimibu v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

##### Dojčenie

###### *Rosuvastatín:*

Rosuvastatín sa vylučuje do mlieka potkanov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o vylučovaní rosuvastatínu do ľudského mlieka (pozri časť 4.3).

###### *Ezetimib:*

Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

##### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní o účinkoch ezetimibu na ľudskú fertilitu. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ROZOR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch rosuvastatínu a/alebo ezetimibu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné vziať do úvahy možnosť, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú vo všeobecnosti mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaní menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v skúšaní kvôli nežiaducim reakciám.

V klinických skúšaní trvajúcich do 112 týždňov bol samotný ezetimib podávaný v dávke 10 mg denne 2 396 pacientom alebo so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri ezetimibe a placebe podobná. Počet ukončení účasti v skúšaní z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo tiež porovnateľný.

Podľa dostupných údajov 1 200 pacientov užívalo kombináciu rosuvastatínu a ezetimibu v klinických skúšaní. V publikovanej literatúre sa v súvislosti s liečbou pacientov s hypercholesterolémiou kombináciou rosuvastatín-ezetimib najčastejšie uvádzajú časté nežiaduce

účinky ako zvýšené pečeňové transaminázy, gastrointestinálne poruchy a bolesť svalov. Sú to známe nežiaduce účinky týchto liečiv. V súvislosti s nežiaducimi účinkami však nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom (pozri časť 5.2).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí je usporiadaná nasledovne: časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopenia <sup>2</sup>		trombocytopenia <sup>5</sup>
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému <sup>2</sup>		hypersenzitivita (vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému) <sup>5</sup>
Poruchy endokrinného systému	<i>diabetes mellitus</i> <sup>1,2</sup>				
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla <sup>3</sup>			
Psychické poruchy					depresia <sup>2,5</sup>
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy <sup>2,4</sup> , závrat <sup>2</sup>	parestézie <sup>4</sup>		polyneuropatia <sup>2</sup> , strata pamäti <sup>2</sup>	periférna neuropatia <sup>2</sup> , poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných mŕ) <sup>2</sup> , závraty <sup>5</sup> ; parestézia <sup>5</sup> , myasténia gravis <sup>2</sup>
Poruchy oka					očná myasténia <sup>2</sup>
Poruchy ciev		návaly horúčavy <sup>3</sup> , hypertenzia <sup>3</sup>			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ <sup>3</sup>			kašeľ <sup>2</sup> , dyspnoe <sup>2,5</sup>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha <sup>2</sup> , nauzea <sup>2</sup> , bolesť brucha <sup>2,3</sup> , hnačka <sup>3</sup> ,	dyspepsia <sup>3</sup> , gastroezofágová refluxová choroba <sup>3</sup> , nauzea <sup>3</sup>	pankreatitída <sup>2</sup>		hnačka <sup>2</sup> pankreatitída <sup>5</sup> ; zápcha <sup>5</sup>

	flatulencia <sup>3</sup>	sucho v ústach <sup>4</sup> , gastritída <sup>4</sup>			
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			zvýšené pečeňové transaminázy <sup>2</sup>	žltacka <sup>2</sup> , hepatitída <sup>2</sup>	hepatitída <sup>5</sup> , cholelitiáza <sup>5</sup> , cholecystitída <sup>5</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		pruritus <sup>2,4</sup> , vyrážka <sup>2,4</sup> , urtikária <sup>2,4</sup>			Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>2</sup> , multiformný erytém <sup>5</sup> , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	myalgia <sup>2,4</sup>	artralgia <sup>3</sup> , svalové spazmy <sup>3</sup> , bolesť krku <sup>3</sup> , bolesť chrbta <sup>4</sup> , svalová slabosť <sup>4</sup> , bolesť v končatinách <sup>4</sup>	myopatia (vrátane myozitídy) <sup>2</sup> , rabdomyolýza <sup>2</sup> , syndróm podobný lupusu, svalová ruptúra	artralgia <sup>2</sup>	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia <sup>2</sup> , poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou <sup>2</sup> , artralgia <sup>5</sup> , myalgia <sup>5</sup> ; myopatia/ rabdomyolýza <sup>5</sup> (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				hematúria <sup>2</sup>	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				gynekomastia <sup>2</sup>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	asténia <sup>2</sup> , únava <sup>3</sup>	bolesť na hrudi <sup>3</sup> , bolesť <sup>3</sup> , asténia <sup>4</sup> , periférny edém <sup>4</sup>			edém <sup>2</sup> , asténia <sup>5</sup>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšené ALT a/alebo AST <sup>4</sup>	Zvýšené ALT a/alebo AST <sup>3</sup> , zvýšená CK (kreatínkináza) v krvi <sup>3</sup> , zvýšená gamaglutamyl-transferáza <sup>3</sup> , a testy pečenej funkcie mimo normy <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze) – pre rosuvastatín.

<sup>2</sup> Profil nežiaducich reakcií pre rosuvastatín založený na údajoch z klinických skúšaní a rozsiahlych skúsenosti po uvedení na trh.

<sup>3</sup> Ezetimib v monoterapii. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov liečených ezetimibom (N = 2 396) a vo vyššej incidencii ako pri placebe (N = 1 159).

<sup>4</sup> Ezetimib podávaný súbežne so statínom. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorým sa podával ezetimib súbežne so statínom (N = 11 308) a vo vyššej incidencii ako pri statíne podávanom samostatne (N = 9 361).

<sup>5</sup> Ďalšie nežiaduce reakcie ezetimibu hlásené v rámci skúseností po uvedení na trh. Keďže tieto nežiaduce účinky boli identifikované zo spontánnych hlásení, nie je možné určiť ich skutočnú frekvenciu výskytu.

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, incidencia nežiaducich účinkov liekov zvyčajne závisí od dávky.

Účinky na obličky: u pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní rosuvastatínu 10 a 20 mg u menej ako 1 % pacientov, pri podávaní rosuvastatínu 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní 20 mg rosuvastatínu sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie z negatívneho alebo stopového nálezu na +. Počas ďalšej liečby sa vo väčšine prípadov proteinúria spontánne zníži alebo vymizne. Z hodnotenia údajov z klinických skúšaní a skúseností po uvedení na trh sa doteraz nezistila príčinná súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek. U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozorovala hematuria a údaje z klinických skúšaní ukazujú, že jej výskyt je nízky.

Účinky na kostrové svalstvo: u pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, obzvlášť v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, napríklad myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza s akútnym zlyhaním obličiek alebo bez neho.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie kreatínkinázy súvisiace s dávkou, vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CK zvýšia ( $> 5$ -násobok ULN), liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4).

Účinky na pečeň: rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín pozorovalo zvýšenie transamináz súvisiace s dávkou, vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

*Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené pri iných statínoch:*

- sexuálna dysfunkcia;
- výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).

Výskyt hlásení prípadov rabdomyolýzy, závažných renálnych nežiaducich účinkov a závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (najmä zvýšenie hodnôt pečeňových transamináz) je vyšší pri dávke rosuvastatínu 40 mg.

*Laboratórne hodnoty*

V kontrolovaných klinických skúšaní pri monoterapii bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST  $\geq 3$ -násobok ULN, po sebe) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebe (0,3 %). V skúšaní súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa do východiskových hodnôt po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach bola CK > 10-násobok ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov so samotným ezetimibom oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov na placebo a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorým podávali ezetimib súbežne so statínom, oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorým podávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nepozoroval nadmerný výskyt myopatie alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ROZORU u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1).

##### *Rosuvastatín:*

Zvýšenie kreatínkinázy > 10-násobok ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovom klinickom skúšaní u detí a dospelých častejšie v porovnaní s dospelými. V ostatných ohľadoch bol profil bezpečnosti rosuvastatínu u detí a dospelých podobný profilu dospelých.

##### *Ezetimib:*

Pediatrickí pacienti (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdií zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou hypercholesterolémiou (n = 138) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ( $\geq 3$ -násobok ULN, po sebe pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CK ( $\geq 10$ -násobok ULN) sa neobjavilo. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

V separátnej štúdií zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 248) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ( $\geq 3$ -krát ULN, po sebe) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine s monoterapiou simvastatínom. Zvýšenie CK ( $\geq 10$ -násobok ULN) sa pozorovalo u 2 % pacientov (2 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom a u 0 % v skupine s monoterapiou simvastatínom. Neboli hlásené prípady myopatie.

Tieto skúšania neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

K dispozícii nie sú žiadne publikované údaje o predávkovaní rosuvastatínom.

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania rosuvastatínom.

V klinických skúšaníach bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až po dobu 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po podaní jednorazovej dávky perorálne 5 000 mg/kg ezetimibu potkanom a myšiam a 3 000 mg/kg psom sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita. Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom. Väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné.

V prípade predávkovania sa majú použiť symptomatické a podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkciu pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nebude účinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká; inhibítory HMG-CoA-reduktázy v kombinácii s inými hypolipidemikami, ATC kód: C10BA06.

#### *Rosuvastatin*

##### Mechanizmus účinku

Rosuvastatín je selektívny a kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, rýchlosť limitujúceho enzýmu, ktorý konvertuje 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A na mevalonát, prekursor cholesterolu. Primárnym miestom účinku rosuvastatínu je pečeň, cieľový orgán pre znižovanie hladiny cholesterolu.

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa potencie vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL (lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou) v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

##### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu (LDL-C), koncentráciu celkového cholesterolu (Celkový-C), triacylglycerolov (TG) a zvyšuje koncentráciu HDL-cholesterolu (HDL-C). Znižuje tiež koncentrácie ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 1). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I

##### Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ Ila a IIb)

(upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami)

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

Terapeutický účinok sa prejaví v priebehu 1 týždňa od začatia liečby a 90 % maximálnej odpovede sa dosiahne spravidla do 2 týždňov. Maximálna odpoveď sa obyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržuje.

#### *Ezetimib*

Ezetimib patrí do novej skupiny zlúčenín znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je aktívny po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín liečiv znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žľočových kyselín [živíc], fibrátov a rastlinných stanolov). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem sliznice tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženému dodaniu črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni, a spolu tieto odlišné mechanizmy komplementárne zabezpečujú zníženie cholesterolu. V dvojtyždňovom klinickom skúšaní u 18 pacientov s hypercholesterolémiou inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Uskutočnilo sa niekoľko predklinických štúdií na určenie selektivity ezetimibu v inhibícii absorpcie cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpciu [<sup>14</sup>C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok

na absorpciu triacylglycerolov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Podávanie kombinácie ezetimibu so statínom je účinné na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnym ochorením srdca a ACS (acute coronary syndrome - akútny koronárny syndróm) príhodou v anamnéze.

#### *Súbežné podávanie rosuvastatínu a ezetimibu*

##### Klinická účinnosť

V 6-týždňovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s paralelnými skupinami sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť ezetimibu (10 mg) pridaného k liečbe stabilnou dávkou rosuvastatínu v porovnaní s postupným zvyšovaním dávky rosuvastatínu od 5 mg do 10 mg alebo od 10 mg do 20 mg (n = 440). Zhromaždené údaje preukázali, že ezetimib pridaný k stabilnej dávke 5 mg alebo 10 mg rosuvastatínu znížil LDL cholesterol o 21 %. Na rozdiel od toho, zdvojnásobenie rosuvastatínu na 10 mg alebo 20 mg znížilo LDL cholesterol o 5,7 % (rozdiel medzi skupinami bol 15,2 %,  $p < 0,001$ ). Kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom v dávke 5 mg znížila LDL cholesterol viac ako 10 mg rosuvastatínu (rozdiel 12,3 %,  $p < 0,001$ ) a kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom v dávke 10 mg znížila LDL cholesterol viac ako 20 mg rosuvastatínu (rozdiel 17,5 %,  $p < 0,001$ ).

6-týždňová, randomizovaná štúdia bola navrhnutá s cieľom skúmať účinnosť a bezpečnosť rosuvastatínu 40 mg samostatne alebo v kombinácii s ezetimibom 10 mg u pacientov s vysokým rizikom koronárnej choroby srdca (n = 469). Signifikantne viac pacientov užívajúcich rosuvastatín/ezetimib ako rosuvastatín samostatne dosiahlo cieľovú hladinu LDL cholesterolu podľa ATP III (< 100 mg/dl; 94,0 % verzus 79,1 %,  $p < 0,001$ ). Rosuvastatín 40 mg účinne zlepšil aterogénny lipidový profil v tejto vysokorizikovej populácii.

V randomizovanej, otvorenej, 12-týždňovej štúdii sa skúmalo zníženie hladiny LDL v každej liečenej skupine (rosuvastatín 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatín 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatín 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatín 80 mg/ezetimib 10 mg). Zníženie oproti východiskovým hodnotám pri nízkej dávke rosuvastatínu v kombinácii bolo 59,7 %, signifikantne vyššie v porovnaní s nízkymi dávkami simvastatínu v kombinácii, 55,2 % ( $p < 0,05$ ). Liečba kombináciou rosuvastatínu vo vysokých dávkach znížila LDL cholesterol o 63,5 % v porovnaní so znížením 57,4 % pri vysokých dávkach kombinácie so simvastatínom ( $p < 0,001$ ).

##### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ROZOROM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe zvýšeného cholesterolu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Liečba rosuvastatínom a ezetimibom*

Súbežné užívanie 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu u osôb s hypercholesterolémiou. Pokiaľ ide o nežiaduce účinky, farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom sa nedajú vylúčiť.

#### *Rosuvastatín*

Absorpcia: maximálne plazmatické koncentrácie rosuvastatínu sa dosiahnu približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

Distribúcia: rosuvastatín sa rozsiahlo vychytáva v pečeni, ktorá je primárnym miestom syntézy cholesterolu a klírensu LDL-C. Distribučný objem rosuvastatínu je približne 134 litrov. Približne 90 % rosuvastatínu sa viaže na plazmatické bielkoviny, hlavne na albumín.



**Biotransformácia:** rosuvastatín sa metabolizuje čiastočne (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov naznačujú, že rosuvastatín je substrát s nízkou afinitou pre izoenzýmy cytochrómu P450, ktorým je sprostredkovaný metabolizmus. CYP2C9 bol hlavným zapojeným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetylovaný metabolit a laktónový metabolit.

N-demetylovaný metabolit je približne o 50 % menej účinný ako rosuvastatín, kým laktónová forma sa považuje za klinicky neúčinnú. Rosuvastatín je zodpovedný za viac ako 90 % inhibície aktivity cirkulujúcej HMG-CoA-reduktázy.

**Eliminácia:** približne 90 % dávky rosuvastatínu sa vylúči v nezmenenej forme stolicou (vo forme absorbovaného a neabsorbovaného liečiva) a zvyšok močom. Približne 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme močom. Eliminačný plazmatický polčas je približne 19 hodín. Eliminačný polčas sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klirensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %).

Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, do hepatálneho vychytávania rosuvastatínu je zapojený membránový transportér OATP-C. Tento transportér je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečeňou.

**Linearita:** systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní opakovaných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

#### Osobitné skupiny pacientov

**Vek a pohlavie:** vek ani pohlavie nemali žiadny klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku rosuvastatínu u dospelých. Farmakokinetika rosuvastatínu u detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou bola podobná ako u dospelých dobrovoľníkov (pozri "Pediatrická populácia" nižšie).

**Rasa:** farmakokinetické štúdie preukázali približne dvojnásobné zvýšenie priemernej hodnoty AUC a  $C_{max}$  u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s kaukazskou rasou (biela rasa). U Indov sa vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie priemernej hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi bielou rasou (kaukazská rasa) a čiernou rasou.

**Renálna insuficiencia:** v štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na plazmatické koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetylovaného metabolitu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistilo 3-násobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie a 9-násobné zvýšenie koncentrácie N-demetylovaného metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u jedincov podstupujúcich hemodialýzu boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

**Hepatálna insuficiencia:** v štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov so skóre podľa Childa-Pugha 7 alebo nižším. U dvoch pacientov so skóre podľa Childa-Pugha 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším skóre podľa Childa-Pugha.

U pacientov so skóre podľa Childa-Pugha vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

**Genetický polymorfizmus:** inhibítory HMG-CoA-reduktázy, vrátane rosuvastatínu, sú substráty pre transportné proteíny OATP1B1 a BCRP. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sa spájajú s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tieto špecifické genotypy nie sú stanovené v klinickej praxi, ale u pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka ROZORU.

Pediatrická populácia:

Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 – 17 alebo 6 – 17 rokov (celkom 214 pacientov) preukázali, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako u dospelých pacientov. Expozícia rosuvastatínu bola predvídateľná s ohľadom na dávku a čas po dobu 2 rokov.

Ezetimib

Absorpcia: po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a rozsiahlo konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) dosiahne ezetimib-glukuronid za 1 až 2 hodiny a ezetimib za 4 až 12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť ezetimibu nemôže byť stanovená, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu. Súbežné podávanie jedla (s vysokým obsahom tuku alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu. Ezetimib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia: 99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny.

Biotransformácia: ezetimib sa metabolizuje hlavne v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidačný metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné zlúčeniny odvodené od liečiva, ktoré sú detegované v plazme a tvoria približne 10 až 20 % (ezetimib) a 80 až 90 % (ezetimib-glukuronid) celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sa pomaly eliminujú z plazmy s dokázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Počas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia: po perorálnom podaní  $^{14}C$ -ezetimibu (20 mg) ľudským subjektom tvoril celkový ezetimib približne 93 % z celkového izotopom značeného liečiva v plazme. Počas 10 dní odberov sa približne 78 % izotopom značeného liečiva vylúčilo do stolice a 11 % do moču. Po 48 hodinách neboli v plazme zistiteľné žiadne úrovne izotopom značeného liečiva.

Osobitné skupiny pacientov

Vek apohlavie: plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú približne dvojnásobne vyššie u starších ( $\geq 65$ -ročných) ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a profil bezpečnosti sú porovnateľné u starších a mladých pacientov liečených ezetimibom. U starších pacientov preto nie je nutná úprava dávkovania.

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a profil bezpečnosti sú porovnateľné u mužov a žien liečených ezetimibom. Preto nie je nutná úprava dávkovania na základe pohlavia.

Renálna insuficiencia: po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu u pacientov so závažným renálnym ochorením ( $n = 8$ ; priemerný klírens kreatinínu  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v porovnaní so zdravými jedincami ( $n = 9$ ) približne 1,5-násobne. Tento výsledok sa nepovažuje za klinicky významný. U pacientov s poruchou renálnej funkcie nie je potrebná úprava dávkovania.

Ďalší pacient v tejto štúdii (prijemca transplantovanej obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Hepatálna insuficiencia: po podaní jednorazovej dávky 10 mg ezetimibu stúpila u pacientov s miernou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými jedincami priemerná AUC celkového ezetimibu približne 1,7-násobne. V 14-dňovej štúdii opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. a 14. deň štvornásobne v porovnaní so zdravými subjektami. U pacientov s miernou hepatálnou insuficienciou nie je nutná úprava

dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ROZOR neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia:

Farmakokinetika ezetimibu je podobná medzi  $\geq 6$  ročnými deťmi a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a dospievajúcich pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov pozorované toxické účinky boli v podstate tie isté, aké sa typicky spájajú s užívaním statínov. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované pri liečbe samostatnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám kombinovanej liečby. V klinických štúdiách sa neobjavili žiadne takéto interakcie. Myopatie sa objavili u potkanov až po vystavení dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako ľudské terapeutické dávky (približne 20-násobok AUC pre statíny a 500- až 2 000 - násobok AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* testov nevykazoval ezetimib, podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi, žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov u potkanov nebolo teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít kostry (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov).

*Rosuvastatín*: predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG (gén kódujúci štruktúru draslíkových kanálov) neboli stanovené. Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických skúšaníach, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne kvôli farmakologickému účinku rosuvastatínu u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na močový mechúr u psov, ale nie u opíc. Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola evidentná u potkanov. Pozorovalo sa zníženie počtu mláďat vo vrhu, zníženie hmotnosti mláďat vo vrhu a ich prežitia pri dávkach toxických pre matku, pri ktorých bola systémová expozícia niekoľkokrát vyššia ako hodnota terapeutической expozície.

*Ezetimib*: v štúdiách toxicity po opakovanom podaní ezetimibu na zvieratách sa neidentifikoval žiadny cieľový orgán, na ktorý má toxicky účinok. U psov, ktorým sa podával ezetimib ( $\geq 0,03$  mg/kg/deň) štyri týždne, sa koncentrácia cholesterolu v žlči zvýšila 2,5-násobne až 3,5-násobne. V jednoročnej štúdii na psoch, ktoré dostávali dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Litogénne riziko pri terapeutickom použití ezetimibu sa nedá vylúčiť.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatalny alebo postnatalny vývin. U gravidných potkanov a králikov, ktoré dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu malo za následok embryoleťálne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Rosuvastatín – jadro*

škrob, predželatinovaný (kukuričný)

mikrokryštalická celulóza (E460)

meglumín  
hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát (E341)  
krospovidón (E1202)  
oxid kremičitý, koloidný bezvodý (E551)  
stearyl-fumarát sodný

*Ezetimib – jadro*

manitol (E421)  
butylhydroxyanizol (E320)  
laurylsíran sodný (E487)  
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)  
povidón (K-30) (E1201)  
oxid železitý, červený (E172)  
stearát horečnatý (E470 b)  
stearyl-fumarát sodný

*Filmová vrstva*

hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000  
oxid železitý, červený (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ROZOR 10 mg/10 mg a 20 mg/10 mg filmom obalené tablety.

OPA/Al/PVC-Al blistrové balenia.

Balenia po 10, 30, 60, 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

ROZOR 10 mg/10 mg: 31/0360/18-S

ROZOR 20 mg/10 mg: 31/0361/18-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. októbra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. novembra 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023