

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Rosazimib 5 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Rosazimib 10 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Rosazimib 15 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Rosazimib 20 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Rosazimib 30 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Rosazimib 40 mg/10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

5 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.  
10 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.  
15 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.  
20 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.  
30 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 30 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.  
40 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg rosuvastatínu (vo forme vápenatej soli rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

|         | 5 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety | 10 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety | 15 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety | 20 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety | 30 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety | 40 mg/10 mg<br>filmom<br>obalené<br>tablety |
|---------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| laktóza | 62,86 mg                                   | 62,85 mg                                    | 62,84 mg                                    | 62,85 mg                                    | 62,79 mg                                    | 62,84 mg                                    |

Liek obsahuje stopové množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

5 mg/10 mg: biele alebo takmer biele okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou R1 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.  
10 mg/10 mg: bledé hnedastožlté až bledé hnedožlté okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou R2 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.  
15 mg/10 mg: bledé ružovooranžové okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou R3 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.  
20 mg/10 mg: bledé ružové okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou R4 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.  
30 mg/10 mg: svetlohnedé okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou 30 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.  
40 mg/10 mg: bledé sivastofialové až bledé sivofialové okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety (tablety) s vyrazenou značkou R5 na jednej strane tablety. Priemer tablety: približne 10 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Primárna hypercholesterolémia/Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Rosazimib je indikovaný ako substitučná liečba k diétnym opatreniam a iným nefarmakologickým liečbam (napríklad cvičenie, redukcia telesnej hmotnosti) dospelým pacientom s primárnou hypercholesterolémiou (heterozygotnou familiárnou alebo non-familiárnou) alebo homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ktorí sú už adekvátne kontrolovaní rovnakými dávkami jednotlivých liečiv ako vo fixnej kombinácii, ale v samostatných liekoch.

#### Prevenca kardiovaskulárnych príhod

Rosazimib je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, ktorí sú primerane kontrolovaní rosuvastatínom a ezetimibom podávanými súbežne v rovnakej dávkovej hladine ako vo fixnej kombinácii, ale ako samostatné lieky.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Pred začatím liečby má byť pacient na vhodnej diéte znižujúcej cholesterol a počas liečby má v tejto diéte pokračovať.

Odporúčaná denná dávka Rosazimibu je jedna tableta denne, Rosazimib sa môže podávať kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti majú byť kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých liečiv užívanými súbežne pred zmenou na Rosazimib. Dávka Rosazimibu má byť zvolená podľa dávok jednotlivých liečiv kombinácie v čase zmeny.

Rosazimib nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť urobená s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok možno prejsť, ak je to možné, na fixnú kombináciu dávok zodpovedajúcich síl.

#### Súbežné podávanie s adsorbentmi žľových kyselín

Rosazimib sa má podať buď najmenej 2 hodiny pred alebo aspoň 4 hodiny po podaní adsorbentu žľovej kyseliny (pozri časť 4.5).

#### *Osobitné populácie*

##### *Starší pacienti*

U pacientov > 70 rokov veku sa odporúča počiatočná dávka 5 mg rosuvastatínu (pozri časť 4.4). Vzhľadom na vek nie je potrebná ďalšia úprava dávkovania.

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

Odporúčaná počiatočná dávka je 5 mg rosuvastatínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min). Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg sú kontraindikované u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Použitie Rosazimibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

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

Rosazimib 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 4.3, 4.4 a 5.2). Odporúčaná počiatočná dávka rosuvastatínu u pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg sú u týchto pacientov kontraindikované.

#### Genetický polymorfizmus

Genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC a ABCG2 (BCRP) c.421AA sú spojené so zvýšenou expozíciou rosuvastatínu. U pacientov, u ktorých je známy genotyp c.521CC alebo c.421AA, sa odporúča polovičná dávka bežne odporúčanej dávky a maximálna dávka raz denne 20 mg rosuvastatínu (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

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

Odporúčaná počiatočná dávka rosuvastatínu je 5 mg u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie (pozri časť 4.4). Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg sú u týchto pacientov kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko vzniku myopatie (vrátane rabdomyolýzy) narastá, keď sa rosuvastatín podáva súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie rosuvastatínu kvôli interakcii s týmito transportnými proteínmi (napr. cyklosporín, tikagrelor a niektoré inhibítory proteázy, vrátane kombinácií ritonaviru s atazanavirom, lopinavirom, a/alebo tipranavirom; pozri časti 4.4 a 4.5). Vždy, keď je to možné, treba zvážiť použitie alternatívnej liečby a v prípade potreby zvážiť aj dočasné prerušenie liečby rosuvastatínom. V situáciách, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s rosuvastatínom, treba dôkladne zvážiť prínosy a riziká súbežnej liečby a úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Rosazimibu u detí vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. Rosazimib sa neodporúča na použitie u pacientov mladších ako 18 rokov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Rosazimib je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivá 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 trojnásobne prekračuje hornú hranicu referenčných hodnôt (*upper limit of normal*, ULN).
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- u pacientov s myopatiou.
- u pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín.
- počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú primeranú antikoncepciu.

Rosazimib 30 mg/10 mg a 40 mg /10 mg sú kontraindikované u pacientov s predispozičnými faktormi

vzniku myopatie/rabdomyolýzy. Medzi tieto faktory patrí:

- stredne závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <60 ml/min)
- hypotyreoidizmus
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch
- výskyt svalovej toxicity v minulosti po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hodnôt
- pacienti ázijského pôvodu
- súbežné užívanie fibrátov  
(pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2)

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

##### 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). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov pri používaní po uvedení na trh je vyšší pri dávke 40 mg rosuvastatínu. Treba zvážiť posúdenie funkcie obličiek počas rutinných kontrol pacientov liečených dávkou 30 mg alebo 40 mg rosuvastatínu.

##### Účinky na kostrové svaly

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

Po uvedení ezetimibu na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých sa vyvinula rabdomyolýza, užívala súbežne statín s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným látkam, u ktorých je známa súvislosť so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy (CPK) >10-krát ULN, okamžite treba ukončiť užívanie ezetimibu, akéhokoľvek statínu a ktorejkoľvek z týchto ďalších látok, ktoré pacient užíva súbežne. Všetkých pacientov, ktorí začínajú liečbu s Rosazimibom, treba poučiť o riziku myopatie a majú byť požiadaní, aby ihneď hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť (pozri časť 4.8).

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

##### *Meranie hladiny kreatínkinázy*

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

##### *Pred liečbou*

Rosazimib, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, treba 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

- nadmerné požívanie alkoholu
- vek nad 70 rokov
- stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hodnôt (pozri časti 4.2, 4.5 a 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 ( $> 5$ -krát 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 malátnosťou a horúčkou. U týchto pacientov treba stanoviť hladiny CK. Liečba sa má ukončiť, ak sú hladiny CK výrazne zvýšené ( $> 5$ -krát ULN), alebo ak sú svalové symptómy závažné a spôsobujú diskomfort (dokonca aj keď sú hodnoty CK  $\leq 5$ -krát ULN). Ak symptómy vymiznú a hladiny CK sa vrátia do normálu, má sa zvážiť opätovné podávanie Rosazimibu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA-reduktázy v najnižšej dávke s dôsledným monitorovaním. 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 (*immune-mediated necrotising myopathy*, 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 svaly. Pozorovala sa však zvýšená incidencia myozitídy a myopatie u pacientov užívajúcich iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, cyklosporinom, kyselinou nikotínovou, azolovými antitykotikami, inhibítormi proteázy a makrolidovými antibiotikami. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, keď sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa neodporúča kombinovať Rosazimib a gemfibrozil. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Rosazimibu s fibrátmi treba dôkladne zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií. Užívanie dávok 30 mg a 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

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

#### Kyselina fusidová

Rosazimib sa nesmie podávať súbežne so systémovými liekovými formami kyseliny fusidovej alebo v priebehu 7 dní po skončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej 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 fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba 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, kedy je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania Rosazimibu a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľad.

#### Účinky na pečeň

Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy sa má Rosazimib používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze.

Odporúča sa urobiť vyšetrenie funkcie pečene pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby. Liečba Rosazimibom sa má ukončiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt. Výskyt hlásení závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (hlavne zvýšené hepatálne transaminázy) pri používaní po uvedení na trh je vyšší pri rosuvastatíne v dávke 40 mg.

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

V kontrolovaných skúšaniach, v ktorých sa pacientom podával ezetimib súbežne so statínom, sa pozorovalo následné zvýšenie transamináz ( $\geq 3$ -krát hornej hranice referenčných hodnôt [ULN]). Vyšetrenie funkcie pečene sa má vykonať na začiatku liečby Rosazimibom (pozri časť 4.8).

#### Rasa

Farmakokinetické štúdie rosuvastatínu preukázali zvýšenie expozície u subjektov ázijského pôvodu v porovnaní s beloškou populáciou (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Inhibítory proteázy

Pozorovala sa zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu u subjektov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Treba zvážiť aj prínosy znižovania lipidov používaním rosuvastatínu 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 rosuvastatínu neupraví (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### 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 statíny ako skupina zvyšujú hladinu 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 (glykémia 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 štúdií JUPITER sa hlásila celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % pri rosuvastatíne a 2,3 % pri placebe, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l.

#### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli doteraz stanovené. Ak je podozrenie na cholelitiázu u pacienta užívajúceho Rosazimib a fenofibrát, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Antikoagulanciá

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

#### 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 (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, 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 Rosazimibom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ak sa u pacienta počas užívania Rosazimibu objavila závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba Rosazimibom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

#### Pomocné látky

Rosazimib obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Rosazimib obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Kontraindikované kombinácie:

*Cyklosporín:* Súbežné podávanie Rosazimibu a cyklosporínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). 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 tabuľku 1). Súbežné podávanie nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

V štúdií ôsmich pacientov 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 so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdií (n = 17). V inej štúdií mal pacient s transplantovanou obličkou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorý užíval cyklosporín a inú mnohopočetnú liečbu, 12-násobne vyššiu expozíciu celkového 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. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa neuskutočnila.

#### Neodporúčané kombinácie

*Inhibítory proteázy:* Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetickej štúdie bolo spojené s približne trojnásobným zvýšením AUC a sedemnásobným zvýšením  $C_{max}$  rosuvastatínu. O súbežnom užívaní rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže uvažovať po dôkladnom zvážení úprav dávkovania rosuvastatínu vychádzajúcom z očakávaného zvýšenia v expozícii rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľka 1).

*Tikagrelor:* Tikagrelor inhibuje transportér BCRP, čo spôsobuje 2,6-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku myopatie. Je potrebné zvážiť prínos prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod pri použití rosuvastatínu a riziká zvýšenej plazmatickej koncentrácie rosuvastatínu.

*Inhibítory transportných proteínov:* Rosuvastatín je substrátom niektorých transportných proteínov, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie rosuvastatínu 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 1).

*Fibráty:* Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu  $C_{\max}$  a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4).

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu. Gemfibrozil, 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. Dávky 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg sú kontraindikované pri súbežnom užívaní fibrátov (pozri časti 4.3 a 4.4). Títo pacienti majú začať s dávkou 5 mg.

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 fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo celkové koncentrácie ezetimibu (približne 1,5-násobne pri fenofibráte a 1,7-násobne pri gemfibrozile). 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 žlčnikovej žlči, ale nie u všetkých druhov (pozri časť 5.3). V spojení s terapeutickým použitím ezetimibu sa nedá vylúčiť litogénne riziko.

*Kyselina fusidová:* Štúdie interakcií medzi rosuvastatínom a kyselinou fusidovou neboli vykonané. Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oba) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych 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 antacid viedlo k zníženiu rýchlosti absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny účinok na biologickú dostupnosť ezetimibu. Táto znížená rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významnú.

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.

*Antikoagulancia:* 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 pridalo k warfarínu alebo fluindiónu. Ak sa ezetimib pridá k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, je nutné náležite monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Rovnako ako pri iných inhibítormi HMG-CoA-reduktázy môže začatie liečby alebo postupné zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulancia) 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.

*Erytromycín:* Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a 30 % poklesu hodnoty  $C_{max}$  rosuvastatínu. Táto interakcia môže byť spôsobená zvýšením motility čreva vyvolanej erytromycínom.

*Enzymy cytochrómu P450:* Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzymov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzymy. 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 liekmi, u ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

*Kolestyramín:* Súbežné podanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. V dôsledku pridania ezetimibu ku kolestyramínu môže byť ďalšie zníženie cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (*low density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) oslabené ich vzájomnou interakciou (pozri časť 4.2).

*Digoxín:* Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky relevantné interakcie s digoxínom.

*Perorálne kontraceptíva/hormonálna substitučná liečba (hormone replacement therapy, HRT):* Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k zvýšeniu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Tieto zvýšenia hladín v plazme treba 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 skúškach a bola dobre tolerovaná.

*Interakcie, ktoré si vyžadujú úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri aj tabuľku 1 nižšie):* Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, treba upraviť dávkovanie. Ak sa očakáva dvojnásobné alebo vyššie zvýšenie expozície (AUC), treba začať s dávkou rosuvastatínu 5 mg jedenkrát 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/ritonavirom (3,1-násobné zvýšenie).

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobne, nie je nutné znižovať začiatočnú dávku, je však potrebné postupovať opatrne, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg.

**Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC, v poradí podľa klesajúcej hodnoty) z publikovaných klinických skúšaní**

| <b>2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>                                                    |                               |                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Dávkovací režim interagujúcich liekov                                                                                   | Dávkovací režim rosuvastatínu | Zmeny v AUC* rosuvastatínu |
| sofosbuvir/velpatasvir/<br>voxilaprevir (400 mg-100 mg-<br>100 mg) + voxilaprevir<br>(100 mg) raz denne počas 15<br>dní | 10 mg, jednorazová dávka      | 7,4-násobne ↑              |

|                                                                                       |                               |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| cyklosporín 75 mg BID až 200 mg BID, 6 mesiacov                                       | 10 mg OD, 10 dní              | 7,1-násobne ↑              |
| darolutamid 600 mg BID, 5 dní                                                         | 5 mg, jednorazová dávka       | 5,2-násobne ↑              |
| regorafenib 160 mg OD, 14 dní                                                         | 5 mg, jednorazová dávka       | 3,8-násobne ↑              |
| atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní                                          | 10 mg, jednorazová dávka      | 3,1-násobne ↑              |
| roxadustát 200 mg QOD                                                                 | 10 mg, jednorazová dávka      | 2,9-násobne ↑              |
| veltapasvir 100 mg OD                                                                 | 10 mg, jednorazová dávka      | 2,7-násobne ↑              |
| momelotinib 200 mg OD, 6 dní                                                          | 10 mg, jednorazová dávka      | 2,7-násobne ↑              |
| tikagrelor 90 mg BID, 2 dni                                                           | 10 mg, jednorazová dávka      | 2,6-násobne ↑              |
| ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní | 5 mg, jednorazová dávka       | 2,6-násobne ↑              |
| teriflunomid, leflunomid                                                              | nie je k dispozícii           | 2,5-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 ↑              |
| lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní                                         | 20 mg OD, 7 dní               | 2,1-násobne ↑              |
| kapmatinib 400 mg BID                                                                 | 10 mg, jednorazová dávka      | 2,1-násobne ↑              |
| klopidogrel 300 mg nárazová dávka, po ktorej nasleduje 75 mg o 24 hodín               | 20 mg, jednorazová dávka      | 2,0-násobne ↑              |
| tafamidis 61 mg BID dni 1 a 2, potom OD dni 3 až 9                                    | 20 mg, jednorazová dávka      | 2,0-násobne ↑              |
| fostamatinib 100 mg dvakrát denne                                                     | 80 mg, jednorazová dávka      | 2,0-násobne ↑              |
| gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní                                                         | 80 mg, jednorazová dávka      | 1,9-násobne ↑              |
| febuxostát 120 mg OD                                                                  | 10 mg, jednorazová dávka      | 1,9-násobne ↑              |
| <b>Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>                                 |                               |                            |
| Dávkovací režim interagujúcich liekov                                                 | Dávkovací režim rosuvastatínu | Zmeny v AUC* rosuvastatínu |
| 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 ↑              |
| itrakonazol 200 mg OD, 5 dní                                                          | 10 mg, jednorazová dávka      | 1,4-násobne ↑**            |
| ezetimib 10 mg OD, 14 dní                                                             | 10 mg, OD, 14 dní             | 1,2- násobne ↑**           |
| <b>Zníženie AUC rosuvastatínu</b>                                                     |                               |                            |
| Dávkovací režim interagujúcich liekov                                                 | Dávkovací režim rosuvastatínu | Zmeny v AUC* rosuvastatínu |
| erytromycín 500 mg QID, 7 dní                                                         | 80 mg, jednorazová dávka      | 20 % ↓                     |
| baikalín 50 mg TID, 14 dní                                                            | 20 mg, jednorazová dávka      | 47 % ↓                     |

\*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 „↑“, zníženie ako „↓“.

\*\*Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií zameraných na rôzne dávkovania rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejší pomer.

AUC = plocha pod krivkou, OD = raz denne, BID = dvakrát denne, TID = trikrát denne, QID = štyrikrát denne, QOD = každý druhý deň

Nasledujúce liečivá/kombinácie nemali klinicky významný vplyv na pomer AUC rosuvastatínu pri súbežnom podávaní: aleglitazar v dávke 0,3 mg podávanej počas 7 dní; fenofibrát v dávke 67 mg podávanej TID počas 7 dní; flukonazol v dávke 200 mg podávanej OD počas 11 dní; fosamprenavir v dávke 700 mg/ritonavir v dávke 100 mg podávanej BID počas 8 dní; ketokonazol v dávke 200 mg podávanej BID počas 7 dní; rifampicín v dávke 450 mg podávanej OD počas 7 dní; silymarín v dávke 140 mg podávanej TID počas 5 dní.

V klinických štúdiách interakcií ezetimib nemal pri súbežnom užívaní žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín, podávaný súbežne s ezetimibom, nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

*Pediatrická populácia:* Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých. Rozsah interakcií v pediatrickej populácii nie je známy.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Rosazimib je kontraindikovaný počas tehotenstva a dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné kontraceptívne opatrenia.

Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývoj 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 tohto lieku pacientka otehotnie, liečbu treba okamžite ukončiť.

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 vývoj, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3).

##### Dojčenie

Obmedzené údaje z publikovaných hlásení naznačujú, že rosuvastatín aj ezetimib sú prítomné v ľudskom mlieku v nízkych množstvách. Vzhľadom na mechanizmus účinku rosuvastatínu existuje potenciálne riziko nežiaducich reakcií u dojčiat. Rosazimib je kontraindikovaný počas dojčenia.

##### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických skúšaní o účinkoch ezetimibu na fertilitu u ľudí.

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samíc potkanov, rosuvastatín pri vyšších dávkach preukázal testikulárnu toxicitu u opíc a psov (pozri časť 5.3).

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch rosuvastatínu 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 môže vyskytnúť závrat.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

- Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Zhrnutie profilu bezpečnosti

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 štúdií kvôli nežiaducim reakciám.

Profil nežiaducich účinkov pre rosuvastatín je založený na klinických štúdiách a rozsiahlych skúsenostiach po uvedení na trh. Nežiaduce účinky ezetimibu boli pozorované u pacientov liečených ezetimibom (N=2 396) a s vyššou incidenciou ako pri placebe (N=1 159) alebo u pacientov liečených súbežne s ezetimibom a statínom (N=11 308) a s vyššou incidenciou ako pri podávaní samotného statínu (N=9 361). Nežiaduce účinky ezetimibu po uvedení na trh boli odvodené z hlásení obsahujúcich ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínom.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na základe údajov z klinických štúdií a skúseností po uvedení na trh

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA                | Nežiaduce účinky                                               | Frekvencia      |             |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
|                                                        |                                                                | Rosuvastatín    | Ezetimib    |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>             | Trombocytopénia                                                | Zriedkavé       | Neznáme     |
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                      | Hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému                     | Zriedkavé       |             |
|                                                        | Hypersenzitívne reakcie vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie | –               | Neznáme     |
| <i>Poruchy endokrinného systému</i>                    | Diabetes mellitus <sup>1</sup>                                 | Časté           | –           |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>                    | Znížená chuť do jedla                                          | –               | Menej časté |
| <i>Psychické poruchy</i>                               | Depresia                                                       | Neznáme         | Neznáme     |
| <i>Poruchy nervového systému</i>                       | Bolesť hlavy                                                   | Časté           | Časté       |
|                                                        | Závrat                                                         | Časté           | Neznáme     |
|                                                        | Polyneuropatia                                                 | Veľmi zriedkavé | –           |
|                                                        | Strata pamäti                                                  | Veľmi zriedkavé | –           |
|                                                        | Periférna neuropatia                                           | Neznáme         | –           |
|                                                        | Poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočnej mory)              | Neznáme         | –           |
|                                                        | Parestézia                                                     | –               | Menej časté |
|                                                        | Myasténia gravis                                               | Neznáme         | –           |
| <i>Poruchy oka</i>                                     | Očná myasténia                                                 | Neznáme         | –           |
| <i>Poruchy ciev</i>                                    | Návaly tepla, hypertenzia                                      | –               | Menej časté |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | Kašeľ                                                          | Neznáme         | Menej časté |
|                                                        | Dyspnoe                                                        | Neznáme         | Neznáme     |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>             | Zápcha                                                         | Časté           | Neznáme     |
|                                                        | Nauzea                                                         | Časté           | Menej časté |
|                                                        | Bolesť brucha                                                  | Časté           | Časté       |
|                                                        | Pankreatitída                                                  | Zriedkavé       | Neznáme     |
|                                                        | Hnačka                                                         | Neznáme         | Časté       |
|                                                        | Sucho v ústach                                                 | –               | Menej časté |
|                                                        | Gastritída                                                     | –               | Menej časté |
|                                                        | Flatulencia                                                    | –               | Časté       |
|                                                        | Dyspepsia, gastroezofágový reflux                              | –               | Menej časté |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA                           | Nežiaduce účinky                                                                             | Frekvencia      |             |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
|                                                                   |                                                                                              | Rosuvastatín    | Ezetimib    |
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>                            | Zvýšené pečeňové transaminázy                                                                | Zriedkavé       | –           |
|                                                                   | Žltacka                                                                                      | Veľmi zriedkavé | –           |
|                                                                   | Hepatitída                                                                                   | Veľmi zriedkavé | Neznáme     |
|                                                                   | Cholelitiáza                                                                                 | –               | Neznáme     |
|                                                                   | Cholecystitída                                                                               | –               | Neznáme     |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | Pruritis                                                                                     | Menej časté     | Menej časté |
|                                                                   | Vyrážka                                                                                      | Menej časté     | Menej časté |
|                                                                   | Urtikária                                                                                    | Menej časté     | Menej časté |
|                                                                   | Stevensov-Johnsonov syndróm                                                                  | Neznáme         | –           |
|                                                                   | Multiformný erytém                                                                           | –               | Neznáme     |
|                                                                   | Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)                               | Neznáme         | –           |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | Myalgia                                                                                      | Časté           | Časté       |
|                                                                   | Myopatia (vrátane myozitídy)                                                                 | Zriedkavé       | Neznáme     |
|                                                                   | Rabdomyolýza                                                                                 | Zriedkavé       | Neznáme     |
|                                                                   | Artralgia                                                                                    | Veľmi zriedkavé | Menej časté |
|                                                                   | Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia                                              | Neznáme         | –           |
|                                                                   | Poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou                                                | Neznáme         | –           |
|                                                                   | Bolesť chrbta                                                                                | –               | Menej časté |
|                                                                   | Svalová slabosť                                                                              | –               | Menej časté |
|                                                                   | Bolesť končatiny                                                                             | –               | Menej časté |
|                                                                   | Svalové spazmy, bolesť krku                                                                  | –               | Menej časté |
|                                                                   | Syndróm podobný lupusu                                                                       | Zriedkavé       | –           |
|                                                                   | Ruptúra svalu                                                                                | Zriedkavé       | –           |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>                          | Hematúria                                                                                    | Veľmi zriedkavé | –           |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>                   | Gynekomastia                                                                                 | Veľmi zriedkavé | –           |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>                 | Asténia                                                                                      | Časté           | Menej časté |
|                                                                   | Edém                                                                                         | Neznáme         | –           |
|                                                                   | Periférny edém                                                                               | –               | Menej časté |
|                                                                   | Únava                                                                                        | –               | Časté       |
|                                                                   | Bolesť na hrudi, bolesť                                                                      | –               | Menej časté |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>                           | Zvýšená ALT a/alebo AST                                                                      | –               | Časté       |
|                                                                   | Zvýšená CPK v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, abnormálne hodnoty testu funkcie pečene | –               | Menej časté |

<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 triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

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

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

**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 kostrový sval:* U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, obzvlášť v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svaly, 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 ( $> 5$ -krát 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.

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia
- výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc, obzvlášť 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 skúšaniach monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST  $\geq 3$ -krát ULN, po sebe) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebo (0,3 %). V skúšaniach 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 skúšaniach s ezetimibom bola CPK  $> 10$ -krát ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov so samotným ezetimibom oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov s placebom 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 príslušným kontrolným ramenom (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nepozoroval nadmerný výskyt myopatie alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Zvýšenie kreatínkinázy  $> 10$ -krát ULN a svalové symptómy sa pozorovali pri rosuvastatíne po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovom klinickom skúšaní u detí a dospievajúcich častejšie v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4). V ostatných ohľadoch bol profil bezpečnosti rosuvastatínu u detí a dospievajúcich podobný s profilom dospelých.

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 ( $\geq 3$ -krát ULN, konsekutívne) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CK ( $\geq 10$ -krát ULN) sa neobjavilo. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie.

#### 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**

V prípade predávkovania sa majú použiť symptomatické a podporné opatrenia.

#### Rosuvastatín

Treba sledovať funkciu pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

#### Ezetimib

V klinických štúdiách 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 jednorazovej perorálnej dávke 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myší a 3 000 mg/kg u psov sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom. Väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, kombinácie rôznych liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ATC kód: C10BA06.

#### Rosuvastatín

##### 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 v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

##### Farmakodynamické účinky

Rosuvastatín znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu, koncentráciu celkového cholesterolu, triglyceridov a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Znižuje tiež hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri Tabuľku 3). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

**Tabuľka 3: Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ IIa 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       | 17 | -45   | -33       | 13    | -35 | -44      | -38  | 4      |
| 10      | 17 | -52   | -36       | 14    | -10 | -48      | -42  | 4      |

|    |    |     |     |    |     |     |     |   |
|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|---|
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8  | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Rosuvastatín je účinný u dospelých pacientov s hypercholesterolémiou, s hypertriglyceridémiou i bez nej, bez ohľadu na rasu, pohlavie či vek a je účinný u špeciálnych skupín pacientov, napríklad u diabetikov alebo u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.

Kumulované údaje z fázy III klinického skúšania ukázali, že rosuvastatín bol účinný v liečbe väčšiny pacientov s hypercholesterolémiou typu IIa a IIb (priemerné východiskové hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) podľa prijatých smerníc Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS; 1998). Približne 80 % pacientov užívajúcich 10 mg rosuvastatínu dosiahlo cieľové hodnoty LDL-C (< 3 mmol/l), odporúčané smernicami EAS.

V rozsiahlej štúdii s 435 pacientmi s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie sa rosuvastatín podával v dávkach od 20 mg do 80 mg v rámci titrovania vhodnej dávky. Všetky dávky vykazovali priaznivý vplyv na parameter lipidov a dosahovanie cieľov liečby. Po titrovaní na dennú dávku 40 mg (12 týždňov liečby) sa hladina LDL-C znížila o 53 %. 33 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty pre hladinu LDL-C (< 3 mmol/l) stanovené v smernici EAS.

V rámci titrovania vhodnej dávky lieku v otvorenej štúdii sa hodnotila odpoveď 42 pacientov s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie na rosuvastatín 20 – 40 mg. V celkovej populácii sa dosiahlo priemerné zníženie hladín LDL-C o 22 %.

#### Ezetimib

##### Mechanizmus účinku

Ezetimib je v novej skupine 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 zlúčenín znižujúcich cholesterol (napr. statínov, adsorbentov žľových 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 zníženej dodávke črevného cholesterolu do pečene, statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni, a spolu tieto odlišné mechanizmy komplementárne zabezpečujú zníženie cholesterolu. V dvojtyždňovej klinickej štúdii u 18 pacientov s hypercholesterolémiou inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

##### Farmakodynamické účinky

Uskutočnilo sa niekoľko predklinických štúdií na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpciu [<sup>14</sup>C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žľových 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 ezetimibu so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii aj súbežne podávaný so statínom signifikantne znížil celkový cholesterol (celkový-C), cholesterol nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), apolipoproteín B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

#### *Primárna hypercholesterolémia*

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii bolo 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a podľa „National Cholesterol Education Program (NCEP)“ nedosiahli cieľový LDL-C (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) randomizovaných tak, aby k prebiehajúcej liečbe statínom dostávali buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Medzi pacientmi liečenými statínom, ktorí pri vstupe do štúdie nemali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), signifikantne viac pacientov randomizovaných na ezetimib dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo, 72 % a 19 % v uvedenom poradí. Príslušné zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo). Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % resp. 0 % oproti východiskovým hodnotám.

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné látky znižujúce lipidy, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálneho steroidného hormónu.

#### Rosuvastatín/Ezetimib

##### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 z 5 mg na 10 mg alebo z 10 mg na 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). Jednotlivo, kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom 5 mg znížila LDL cholesterol viac ako rosuvastatín 10 mg (12,3 % rozdiel, p < 0,001) a kombinácia ezetimibu s rosuvastatínom 10 mg znížila LDL cholesterol viac ako rosuvastatín 20 mg (17,5 % rozdiel, p < 0,001).

6-týždňová, randomizovaná štúdia bola navrhnutá s cieľom skúmať účinnosť a bezpečnosť rosuvastatínu 40 mg samotného 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 samotný dosiahlo svoju cieľovú hladinu LDL cholesterolu podľa ATP III (< 2,6 mmol/l [< 100 mg/dl], 94,0 % oproti 79,1 %, p < 0,001) a voliteľnú cieľovú hladinu cholesterolu (< 1,8 mmol/l [< 70 mg/dl]) pre veľmi rizikových pacientov (79,6 % oproti 35,0 %, p < 0,001). Kombinácia rosuvastatínu / ezetimibu znížila LDL cholesterol výrazne viac ako rosuvastatín (-69,8 % oproti -57,1 %, p < 0,001). Ďalšie zložky lipidového/lipoproteínového profilu boli tiež významne (p < 0,001) zlepšené s rosuvastatínom/ezetimibom.

##### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Rosuvastatín

### Absorpcia

Maximálne koncentrácie rosuvastatínu v plazme sa dosiahnu približne 5 hodín po perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je približne 20 %.

### Distribúcia

Rosuvastatín sa extenzívne 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 bielkoviny plazmy, hlavne na albumín.

### Biotransformácia

Rosuvastatín sa metabolizuje čiastočne (približne 10 %). Metabolické štúdie *in vitro* s použitím ľudských hepatocytov ukazujú, že rosuvastatín je slabým substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný cytochrómom P450. CYP2C9 bol hlavným zapojeným izoenzýmom, v menšej miere 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavnými identifikovanými metabolitmi sú N-demetyl metabolit a laktónový metabolit. N-demetyl 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 HMG-CoA-reduktázy v cirkulácii.

### 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. Polčas eliminácie z plazmy je približne 19 hodín. Polčas eliminácie sa so zvyšujúcou dávkou nezvyšuje. Geometrický priemer hodnoty plazmatického klírensu je približne 50 l/h (koeficient variability 21,7 %). Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, do hepatálneho vychytávania rosuvastatínu je zapojený membránový transportér OATP-C. Tento transportér je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečeňou.

### Linearita/nelinearita

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní viacnásobných denných dávok nie sú zmeny vo farmakokinetických parametroch.

## **Osobitné populácie:**

### *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 strednej hodnoty AUC a  $C_{max}$  u pacientov ázijského pôvodu (Japonci, Číňania, Filipínci, Vietnamci a Kórejci) v porovnaní s kaukazskou rasou (belochmi). U Indov sa vyskytlo približne 1,3-násobné zvýšenie strednej hodnoty AUC a  $C_{max}$ . Populačná farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike medzi beloškou a černoškou populáciou.

### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali poruchy mierneho až stredného stupňa vplyv na koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetyl metabolitu v plazme. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa však zistilo 3-násobné zvýšenie koncentrácie v plazme a 9-násobné zvýšenie koncentrácie N-demetyl metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Plazmatické koncentrácie rosuvastatínu v rovnovážnom stave u jedincov vystavených hemodialýze boli približne o 50 % vyššie v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

### *Porucha funkcie pečene*

V štúdií, ktorej sa zúčastnili pacienti s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene sa nedokázala zvýšená expozícia rosuvastatínu u pacientov s Childovým-Pughovým skóre 7 alebo nižším. U dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa však zistilo najmenej dvojnásobné zvýšenie systémovej expozície v porovnaní s pacientmi s nižším Childovým-Pughovým skóre. U pacientov s Childovým-Pughovým skóre vyšším ako 9 nie sú žiadne skúsenosti.

### *Genetický polymorfizmus*

Dispozícia inhibítorov HMG-CoA-reduktázy vrátane rosuvastatínu zahŕňa transportné proteíny OATP1B1 a BCRP, ktoré sú kódované génmi SLCO1B1 (OATP1B1) a ABCG2 (BCRP). Niektoré varianty týchto génov, ako SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA, sú spojené približne s 1,6-násobne vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) alebo s 2,4-násobne vyššou expozíciou, v uvedenom poradí, v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. U pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto genotypy (SLCO1B1 c.521CC alebo ABCG2 c.421AA), sa odporúča nižšia denná dávka rosuvastatínu.

### *Pediatrická populácia*

Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 až 17 alebo 6 až 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 extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne koncentrácie ( $C_{max}$ ) v plazme 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 pre 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 primárne metabolizuje v tenkom čreve a v pečeni cez konjugáciu na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny 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. Polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

### *Eliminácia*

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

## **Osobitné populácie:**

### *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.

#### *Starší pacienti*

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.

#### *Porucha funkcie pečene*

Po podaní jednorazovej dávky 10 mg ezetimibu stúpila u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (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 poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) stúpila priemerná AUC celkového ezetimibu v 1. a 14. deň štvornásobne v porovnaní so zdravými subjektmi. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je nutná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $> 9$ ) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

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.

#### *Pohlavie*

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.

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

#### Rosuvastatín

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúmané. Nežiaduce reakcie, ktoré sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii sú nasledovné: 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 žlčník 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 veľkosti 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

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadny cieľový orgán pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ( $\geq 0,03$  mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlči zvýšila 2,5-krát až 3,5-krát. V jeden rok trvajúcej 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.

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 ezetimib, podávaný samostatne alebo v kombinácii so statínmi, neprejavil žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne.

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 prenatálny alebo postnatálny vývoj. U gravidných potkanov a králikov, ktoré dostali opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov u potkanov nebolo teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet kostrových deformít (spojené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu malo za následok embryoleťálne účinky.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza (E460)  
laktóza  
manitol (E421)  
krospovidón typ A  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý (E470b)  
povidón K30  
laurylsíran sodný (E487)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)

#### Filmový obal:

monohydrát laktózy  
hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
žltý oxid železitý (E172) – pre 10 mg/10 mg, 15 mg/10 mg a 30 mg/10 mg  
červený oxid železitý (E172) – pre 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg  
čierny oxid železitý (E172) – pre 30 mg/10 mg a 40 mg/10 mg

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet v škatuli.

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 REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Rosazimib 5 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0011/19-S  
Rosazimib 10 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0012/19-S  
Rosazimib 15 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0013/19-S  
Rosazimib 20 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0014/19-S  
Rosazimib 30 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0016/26-S  
Rosazimib 40 mg/10 mg filmom obalené tablety: 31/0015/19-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

*Rosazimib 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg*

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. septembra 2024

*Rosazimib 30 mg/10 mg*

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2026

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).