

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ixfenro 10 mg/160 mg
Ixfenro 20 mg/160 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 160 mg fenofibrátu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg rosuvastatínu (ako vápenatá soľ rosuvastatínu) a 160 mg fenofibrátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 164,54 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

10 mg/160 mg: filmom obalená tableta.

Žltá oválna filmom obalená tableta (približne 17,2 mm x 8,7 mm), s vyrazeným „F1“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

20 mg/160 mg: filmom obalená tableta.

Žltá oválna filmom obalená tableta (približne 19,2 mm x 9,5 mm), s vyrazeným „F2“ na jednej strane a hladká na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ixfenro je indikované ako doplnok k diéte a inej nefarmakologickej liečbe (napr. cvičenie, redukcia telesnej hmotnosti) na liečbu zmiešanej dyslipidémie ako substitučná liečba u dospelých pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí sú už adekvátne kontrolovaní jednotlivými liečivami v rovnakých dávkach ako vo fixnej kombinácii, ale v samostatných liekoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Odporúčaná denná dávka je jedna filmom obalená tableta danej sily, užívaná s jedlom.

Ixfenro nie je vhodné na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť vykonaná len s jednozložkovými liekmi a po nastavení na vhodné dávky je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť rosuvastatínu + fenofibrátu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 4.4, 4.5, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

U pacientov vo veku nad 70 rokov sa odporúča začiatková dávka 5 mg rosuvastatínu. Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť vykonaná len s jednozložkovými liekmi a po nastavení na vhodné dávky je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Porucha funkcie obličiek

Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Použitie lieku Ixfenro u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je kontraindikované pre všetky dávky (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Ixfenro nebolo skúmané u pacientov s poruchou funkcie pečene, a preto sa v tejto populácii pacientov neodporúča. Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. U pacientov s aktívnym ochorením pečene je Ixfenro kontraindikované (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 alebo úpravu dávkovania sa majú použiť jednozložkové lieky.

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 lieku Ixfenro. Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby alebo úpravu dávkovania sa majú použiť jednozložkové lieky.

Dávkovanie u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik myopatiu

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg/160 mg u pacientov s predispozičnými faktormi pre myopatiu (pozri časť 4.4). Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Na začatie liečby alebo úpravu dávkovania sa majú použiť jednozložkové lieky.

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko vzniku myopatie (vrátane rabdomyolýzy) narastá, ak sa rosuvastatín podáva súbežne s 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, ak je to možné, je potrebné zvážiť použitie alternatívnej liečby a v prípade potreby zvážiť aj dočasné prerušenie liečby liekom Ixfenro. V situáciách, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s liekom Ixfenro, je potrebné dôkladne zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby a úpravu dávkovania lieku Ixfenro (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Ixfenro sa má užívať každý deň raz denne, v rovnakom čase s jedlom a zapit' vodou.

4.3 Kontraindikácie

Ixfenro je kontraindikované:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivá (rosuvastatín, fenofibrát) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov so známou fotoalergiou alebo fototoxickou reakciou počas liečby fibrátmi alebo ketoprofénom.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane biliárnej cirhózy a nevysvetliteľného, pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz ktoré 3-násobne prekračuje hornú hranicu normálnych hodnôt (*upper limit of normal*, ULN) (pozri časť 4.4).
- u pacientov so známym ochorením žlčníka.
- u pacientov s chronickou alebo akútnou pankreatitídou, s výnimkou akútnej pankreatitídy spôsobenej závažnou hypertriglyceridémiou.
- počas gravidity, dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú vhodné antikoncepcné metódy (pozri časť 4.6).
- u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) (pozri časť 5.2).
- u pacientov s osobnou anamnézou myopatie a/alebo rabdomyolýzy pri užívaní statínov a/alebo fibrátov alebo potvrdeným zvýšením hladiny kreatínfosfokinázy na viac ako 5-násobok horného limitu normy (ULN) pri predchádzajúcej liečbe statínom (pozri časť 4.4).
- u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín (pozri časť 4.5)
- u pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru (pozri časť 4.5).

(pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na obličky

Ixfenro je kontraindikované u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min). Ixfenro sa má používať s opatrnosťou u pacientov s miernou renálnou insuficienciou, ktorých odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie je 60 až 89 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.2).

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 udalostí pri používaní lieku po uvedení na trh je vyšší pri dávke 40 mg rosuvastatínu.

U pacientov užívajúcich fenofibrát v monoterapii alebo v kombinácii so statínmi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie hladín sérového kreatinínu. Zvýšenie hladín sérového kreatinínu bolo vo všeobecnosti stabilné, bez známk d'alsieho zvyšovania pri dlhodobej liečbe a s tendenciou návratu k východiskovým hodnotám po ukončení liečby. Počas klinických skúšaní sa u 10 % pacientov liečených kombináciou fenofibrátu a simvastatínu zaznamenalo zvýšenie kreatinínu o viac ako 30 µmol/l oproti východiskovým hodnotám, u pacientov liečených statínmi v monoterapii to bolo 4,4 %. U 0,3 % pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu sa pozorovalo klinicky relevantné zvýšenie kreatinínu na hodnoty > 200 µmol/l.

Liečba sa má prerušiť, keď hladina kreatinínu presiahne hornú hranicu normálnych hodnôt o 50 %. Odporúča sa kontrolovať hladinu kreatinínu počas prvých 3 mesiacov od začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Účinky na kostrové svalstvo

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

Ak je podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy (*creatine kinase*, CK) > 5-násobok ULN, je potrebné okamžite ukončiť užívanie fenofibrátu, akéhokoľvek statínu a ktoréhokoľvek 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).

Riziko svalovej toxicity môže byť zvýšené, ak sa fenofibrát podáva súbežne s iným fibrátom alebo s inhibítorom HMG-CoA reduktázy, hlavne v prípade s už existujúcim ochorením svalstva.

Pri užívaní ezetimibu v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA reduktázy boli vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásené prípady rabdomyolýzy. Nedajú sa celkom vylúčiť farmakodynamické interakcie a preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri ich kombinovanom používaní.

Stanovenie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanoviť po fyzickej námahe alebo ak existuje iná možná príčina zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť interpretáciu výsledku. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené (> 5 x ULN), je potrebné vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 – 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí východiskovú hodnotu CK > 5 x ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

Ixfenro sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik 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 fibrátu
- abúzus alkoholu
- vek > 70 rokov
- hypoalbuminémia
- stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hodnôt (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)

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

Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľnú svalovú bolesť, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú sprevádzané malátnosťou a horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladiny CK. Liečba sa má ukončiť, ak sú hladiny CK výrazne zvýšené (> 5 x ULN) alebo ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú denný diskomfort (dokonca aj keď sú hodnoty CK ≤ 5 x ULN). Ak príznaky odznejú a hodnoty CK sa vrátia na pôvodnú hladinu, potom sa má zvážiť opätovné podávanie rosuvastatínu alebo alternatívneho inhibítora HMG-CoA reduktázy v najnižšej dávke a pacienta je treba starostlivo sledovať. 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). IMNM je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktorá pretrváva napriek ukončeniu liečby statínmi.

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

V klinických skúšaníach u malého počtu pacientov, ktorí užívali rosuvastatín a súbežnú liečbu, sa nepreukázalo 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 firmovej, vrátane gemfibrozilu, cyklosporínu, kyseliny nikotínovej, azolových antimykotík, inhibítorov proteázy a makrolidových antibiotík. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, keď sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Preto sa neodporúča kombinovať Ixfenro a gemfibrozil. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním lieku Ixfenro s niacínom je potrebné dôkladne zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií.

Ixfenro sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným stavom naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na rozvoj zlyhania obličiek v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

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 liekom Ixfenro sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

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

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

Účinky na pečeň

U niektorých pacientov liečených rosuvastatínom alebo fenofibrátom boli hlásené zvýšenia hladín transamináz. Vo väčšine prípadov boli tieto zvýšenia prechodné, mierne a asymptomatické, nevyžadujúce prerušenie liečby. Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, aj pri podávaní rosuvastatínu je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pacientom, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú v anamnéze ochorenie pečene.

Odporúča sa urobiť vyšetrenie funkcie pečene pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby.

Následne sa v pravidelných intervaloch vykonávajú vyšetrenia funkcie pečene. Liečba liekom Ixfenro sa má ukončiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt. Ak sa objavia príznaky naznačujúce hepatitídu (napr. žltáčka, pruritus) a diagnóza sa potvrdí pomocou laboratórnych vyšetrení, liečbu liekom Ixfenro treba prerušiť.

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich fenofibrát bol hlásený výskyt pankreatitídy (pozri časti 4.3 a 4.8). Tento prejav môže predstavovať zlyhanie účinnosti liečby u pacientov so závažnou hypertriacylglycerolémiou, priamy účinok lieku alebo sekundárny jav sprostredkovaný tvorbou žlčových kameňov alebo žlčového bahna s obštrukciou hlavného žlčovéhoodu.

Intersticiálna choroba pľúc

Výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc boli hlásené pri niektorých statínoch a pri fenofibráte, najmä 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 liekom Ixfenro 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/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými usmerneniami.

V štúdií 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.

Venózne tromboembolické príhody

V štúdií FIELD sa zaznamenalo štatisticky významné zvýšenie výskytu pľúcnej embólie (0,7 % v placebo skupine v porovnaní s 1,1 % v skupine užívajúcej fenofibrát; $p = 0,022$) a štatisticky nesignifikantné zvýšenie výskytu hlbokaj venóznej trombózy (placebo: 1,0 %, 48/4 900 pacientov) v porovnaní s fenofibrátom 1,4 %, (67/4 895 pacientov); $p = 0,074$. Zvýšené riziko venózných trombotických príhod môže súvisieť so zvýšenou hladinou homocysteínu, rizikového faktora pre trombózu a inými nedefinovanými faktormi. Klinický význam tejto skutočnosti nie je jasný. Preto je potrebné venovať špecifickú pozornosť pacientom s anamnézou pľúcnej embólie.

Sekundárne príčiny hyperlipidémie

Sekundárne príčiny hyperlipidémie, ako je farmakologická liečba (ako amiodarón, cyklosporín, estrogén, progestíny, glukokortikoidy, izotretinoín, tiazidové diuretiká) alebo nekontrolovaný *diabetes mellitus* 2. typu, hypotyreóza, nefrotický syndróm, dysproteinémia, obštrukčné ochorenie pečene, alkoholizmus, sa majú adekvátne liečiť ešte pred zvažovaním liečby liekom Ixfenro a pacienti majú dodržiavať štandardnú diétu na znižovanie hladín cholesterolu a triacylglycerolov, ktorá má pokračovať aj počas liečby.

Cyklosporín: Pozri časti 4.3 a 4.5.

Antikoagulancia

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

Kyselina fusidová

Ixfenro 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 kombináciou kyseliny fusidovej a statínov 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 akékoľvek 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 lieku Ixfenro a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

Inhibitory proteázy

Pozorovala sa zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu u osôb užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Je potrebné zvážiť ako prínos znižovania hladiny lipidov užívaním lieku Ixfenro u HIV pacientov, ktorým sa podávajú inhibitory proteázy, tak 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 lieku Ixfenro neupraví (pozri časti 4.2 a 4.5).

Rasa

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fenofibrátu + rosuvastatínu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené, preto sa neodporúča jeho používanie v tejto vekovej skupine.

Intolerancia laktózy

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

Obsah sodíka

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

Rosuvastatín

Vplyv súbežne podávaných liekov na rosuvastatín

Inhibitory transportných proteínov: Rosuvastatín je substrátom pre určité transportné proteíny vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie lieku Ixfenro s liekmi, ktoré sú inhibítormi týchto transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu koncentrácie rosuvastatínu v plazme a k zvýšeniu rizika myopatie (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľku 1).

Cyklosporín: Počas súbežnej liečby rosuvastatínom a cyklosporínom, boli hodnoty AUC rosuvastatínu v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hodnotami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri tabuľku 1).

Ixfenro je kontraindikované u pacientov súbežne užívajúcich cyklosporín (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme.

Inhibitory proteázy: Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri tabuľku 1). Napríklad, súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetického štúdia bolo spojené s približne trojnásobným zvýšením AUC a sedemnásobným zvýšením C_{max} rosuvastatínu. Súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže zväčšiť po starostlivom zhodnotení úpravy dávky rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 tabuľku 1).

Táto kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť vykonaná len s jednozložkovými liekmi a po nastavení na vhodné dávky je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká: Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k 2-násobnému vzostupu 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.

Ezetimib: Súbežné užívanie 10 mg rosuvastatínu a 10 mg ezetimibu u pacientov s hypercholesterolémiou malo za následok 1,2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu (tabuľka 1). Farmakodynamické interakcie medzi liekom Ixfenro a ezetimibom, čo sa týka nežiaducich účinkov, sa nedajú vylúčiť (pozri časť 4.4).

Antacidá: Súbežné podávanie rosuvastatínu a suspenzie antacid obsahujúcej hydroxid hlinitý a horečnatý 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 neskúmal.

Erytromycín: Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a k 30 % zníženiu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom.

Tikagrelor

Tikagrelor inhibuje transportný proteín BCRP, čo spôsobuje 2,6-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu, čo môže viesť k zvýšenému riziku myopatie. Je potrebné zvážiť prínosy prevencie závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod užívaním rosuvastatínu a riziká spojené so zvýšenými plazmatickými koncentráciami rosuvastatínu. V niektorých prípadoch viedlo súbežné užívanie tikagreloru a rosuvastatínu k zníženiu funkcie obličiek, zvýšeniu hladiny CK a rabdomyolýze.

Enzýmy cytochrómu P450: Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzýmov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom 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.

Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež tabuľku 1): Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) približne 2-násobné alebo vyššie, má sa začať s dávkou 5 mg rosuvastatínu jedenkrát denne. Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť upravená tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu nepresahovala dávku 40 mg rosuvastatínu denne užívaného bez interakcií s liekmi, napríklad 20 mg dávka rosuvastatínu s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a 10 mg dávka rosuvastatínu s kombináciou atazanavir/ritonavir (3,1-násobné zvýšenie).

V prípade, že liek zvyšuje AUC rosuvastatínu o menej ako 2-násobok, nie je nutné znížovať začiatočnú dávku, avšak je potrebná opatrnosť, ak sa dávka rosuvastatínu zvýši na viac ako 20 mg. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je potrebná, má byť vykonaná len s jednozložkovými liekmi a po nastavení na vhodné dávky je možné prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

Tabuľka 1. Vplyv súbežne podávaných liekov na expozíciu rosuvastatínu (AUC; v zostupnom poradí podľa hodnoty) z publikovaných klinických skúšaní

2-násobné alebo viac ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg) + voxilaprevir (100 mg) raz denne počas 15 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 ↑
velpatasvir 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 ↑
vadadustát 600 mg denná dávka, 8 dní	20 mg jednorazová dávka	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 nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
fostatinib 100 mg dvakrát denne	20 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑
tafamidis 61 mg BID v 1. a 2. deň, po ktorých nasleduje OD 3. až 9. deň	10 mg, jednorazová dávka	2,0-násobne ↑
febuxostát 120 mg OD	10 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobne ↑
Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu		
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 ↑**
Zníženie AUC rosuvastatínu		
Dávkovací režim interagujúcich liekov	Dávkovací režim rosuvastatínu	Zmeny v AUC* rosuvastatínu
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20 % ↓
bajkalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47 % ↓

*Údaje uvádzané 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 s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery.

plocha pod krivkou (*area under curve*, AUC), raz denne (*once daily*, OD), dvakrát denne (*twice daily*, BID), trikrát denne (*three times daily*, TID), štyrikrát denne (*four times daily*, QID)

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; cholinová soľ kyseliny fenofibrovej v dávke 135 mg (s oneskoreným uvoľňovaním) podávaná OD počas 10 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; silymarin v dávke 140 mg podávanej TID počas 5 dní.

Vplyv rosuvastatínu na súbežne podávané lieky

Antagonisty vitamínu K: Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, môže začatie liečby alebo zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanty) viesť k zvýšeniu medzinárodného

normalizovaného pomeru (INR). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR.

Perorálne kontraceptíva/substitučná hormonálna liečba (hormon replacement therapy, HRT):

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Takéto zvýšenie hladín v plazme je potrebné vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientiek užívajúcich súbežne rosuvastatín a substitučnú hormonálnu liečbu nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť, že môže dôjsť k podobnému efektu. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických štúdiách a bola dobre tolerovaná.

Iné lieky

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

Kyselina fusidová: Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Pri súbežnom systémovom podávaní kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamika alebo farmakokinetika alebo obe) zatiaľ nie je známy. U pacientov, ktorým bola podávaná táto kombinácia, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov).

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli uskutočnené len u dospelých.

Fenofibrát

Vplyv fenofibrátu na súbežne podávané lieky

Perorálne antikoagulanciá: Fenofibrát zvyšuje účinok perorálnych antikoagulancií a môže zvýšiť riziko krvácania. Na začiatku liečby liekom Ixfenro sa odporúča znížiť dávku antikoagulancií približne o tretinu, a potom ju postupne, ak je to potrebné, upravovať podľa merania INR.

Cyklosporín: Zaznamenalo sa niekoľko závažných prípadov reverzibilnej poruchy renálnej funkcie pri súbežnom užívaní fenofibrátu a cyklosporínu. Preto sa u týchto pacientov musí dôkladne sledovať renálna funkcia a v prípade závažnej zmeny laboratórnych parametrov sa musí liečba fenofibrátom zastaviť.

Inhibitory HMG-CoA reductázy a iné fibráty:

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakáva žiadna klinicky významná farmakokinetická interakcia medzi rosuvastatínom a fenofibrátom, môže sa však vyskytnúť farmakodynamická interakcia. Inhibitory HMG-CoA reductázy, gemfibrozil a iné fibráty zvyšujú riziko myopatie pri súbežnom podávaní s fenofibrátom, pravdepodobne preto, že môžu vyvolať myopatiu aj pri samostatnom podávaní.

Glitazóny:

Pri súbežnom podávaní fenofibrátu a glitazónov bolo hlásených niekoľko prípadov reverzibilného paradoxného poklesu HDL cholesterolu. Preto, ak sa pridáva jeden z týchto liekov k druhému, odporúča sa monitorovanie hladiny HDL cholesterolu a ukončenie liečby jedným z nich, ak je HDL cholesterol veľmi nízky.

Enzýmy cytochrómu P450: *In vitro* štúdie s použitím ľudských pečeňových mikrozómov ukazujú, že fenofibrát a kyselina fenofibrová nie sú inhibítormi izoformami cytochrómu (CYP) P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, alebo CYP1A2. V terapeutických koncentráciách sú slabými inhibítormi CYP2C19 a CYP2A6 a miernymi až stredne silnými inhibítormi CYP2C9.

Pacienti užívajúci fenofibráty spolu s liekmi s úzkym terapeutickým indexom, metabolizujúcimi CYP2C19, CYP2A6 a obzvlášť CYP2C9, majú byť dôkladne kontrolovaní a ak je to nevyhnutné, odporúča sa úprava dávky týchto liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ixfenro je kontraindikované počas gravidity a dojčenia.
Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Rosuvastatín

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

Fenofibrát

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o užívaní fenofibrátu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxické účinky pri dávkach na úrovni maternálnej toxicity (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky.

Dojčenie

Obmedzené údaje z publikovaných hlásení naznačujú, že rosuvastatín je prítomný v materskom mlieku. Nie je známe, či sa fenofibrát a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Rosuvastatín a fenofibrát sa u potkanov vylučujú do materského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Preto je Ixfenro kontraindikované počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o vplyve užívania lieku Ixfenro na fertilitu. Rosuvastatín vo vyšších dávkach preukázal testikulárnu toxicitu u opíc a psův. U zvierat dostávajúcich fenofibrát boli pozorované reverzibilné účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ixfenro nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch rosuvastatínu a/alebo fenofibrátu 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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Na základe údajov z klinických štúdií a rozsiahlych skúseností po uvedení lieku na trh je v nasledujúcej tabuľke uvedený profil nežiaducich reakcií pre rosuvastatín a fenofibrát. Rovnako ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy, incidencia nežiaducich liekových reakcií zvyčajne závisí od dávky. Nežiaduce reakcie uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC).

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
-------------------	-------	-------------	-----------	-----------------	---------

systémov podľa MedDRA					
Poruchy krvi a lymfatického systému			trombocytopénia ² , znížená hladina hemoglobínu ³ , znížený počet leukocytov ³		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitívne reakcie ^{2,3} vrátane angioedému		
Poruchy endokrinného systému	<i>diabetes mellitus</i> ^{1,2}				
Psychiatrické poruchy					depresia ²
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ^{2,7} , závrat ²			polyneuropatia ² , strata pamäti ²	periférna neuropatia ² , poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočných môr) ² , myasténia gravis ²
Poruchy oka					očná myasténia ²
Poruchy ciev		tromboembólia (pľúcna embólia, hlboká venózna trombóza) ⁴			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína					kašeľ ² , dyspnoe ² , intersticiálna choroba pľúc ⁴
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha ² , nauzea ^{2,3} , bolesť brucha ^{2,3} , hnačka ^{3,7} , flatulencia ³ , vracanie ³	pankreatitída ²			
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené pečeňové transaminázy ^{3,7}	cholelitiáza ³	hepatitída ^{3,7}	žltáčka ^{2,7}	komplikácie cholelitiázy (napr. cholecystitída, cholangitída, biliárna kolika) ⁴
Poruchy kože a podkožného tkaniva		kožná hypersenzitíva (napr. vyrážky,	alopécia, fotosenzitívne reakcie		závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém, toxická epidermálna

		pruritus, žihľavka) ^{2,3}			nekrolýza, Stevensov- Johnsonov syndróm ²⁾ ⁴ , lieková reakcia s eozinofiliou a systémový mi príznakmi (DRESS) ²
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia ^{2,7}	poruchy svalov (napr. myozitída ⁷ , svalové kŕče a slabosť) ³	rabdomyolýza ^{2,4} , ⁷ , syndróm podobný lupusu ² , svalová ruptúra ²	artralgia ²	poruchy šliach niekedy komplikované ruptúrou ² , imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia ²
Poruchy obličiek a močových ciest				hematúria ²	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		sexuálna dysfunkcia ³		gynekomas- tia ²	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia ²				edém ² , únava ⁴
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina homocyste- ínu v krvi ⁶	zvýšenie kreatinínu v krvi ³	zvýšenie močoviny v krvi ³		

¹Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

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

³Profil nežiaducich reakcií pre fenofibrát založený na údajoch z klinických skúšaní.

⁴Profil nežiaducich reakcií pre fenofibrát založený na rozsiahlych skúsenostiach po uvedení na trh.

⁵V štúdií FIELD, v randomizovanom placebom kontrolovanom skúšaní, uskutočnenom na 9 795 pacientoch s diabetom mellitus 2. typu bolo pozorované štatisticky významné zvýšenie prípadov pankreatitídy u pacientov užívajúcich fenofibrát v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (0,8 % versus 0,5 %; $p = 0,031$). V tej istej štúdií bolo hlásené štatisticky významné zvýšenie prípadov pľúcnej embólie (0,7 % v skupine s placebom versus 1,1 % v skupine s fenofibrátom; $p = 0,022$) a štatisticky významné zvýšenie prípadov hlbokéj žilovej trombózy (placebo: 1,0 % [48/4, 900 pacientov] versus fenofibrát 1,4 % [67/4, 895 pacientov]; $p = 0,074$).

⁶V štúdií FIELD, priemerný vzostup hladín homocysteínu v krvi u pacientov liečených fenofibrátom bol 6,5 μ mol/l a bol reverzibilný po prerušení liečby. Zvýšené riziko výskytu venózných trombotických príhod môže súvisieť so zvýšenými hladinami homocysteínu. Klinický význam tohto zistenia nie je známy.

⁷Frekvencia hnačky pre rosuvastatín = neznáme, frekvencia pankreatitídy pre rosuvastatín = zriedkavé, frekvencia zvýšených pečenejých transamináz pre rosuvastatín = zriedkavé, frekvencia hepatitídy pre rosuvastatín = veľmi zriedkavé, frekvencia myopatie, vrátane myozitídy pre rosuvastatín = zriedkavé, frekvencia rabdomyolýzy pre fenofibrát = neznáme, frekvencia bolesti hlavy pre fenofibrát = menej časté, frekvencia žltacky pre fenofibrát = neznáme, frekvencia myalgie pre fenofibrát = menej časté

Na základe údajov z klinických štúdií s kombináciou rosuvastatínu a fenofibrátu sú najčastejšie hlásenými nežiaducimi udalosťami zvýšené pečeňové transaminázy a gastrointestinálne poruchy (nauzea a vracanie).

Farmakodynamickú interakciu medzi rosuvastatínom a fenofibrátom, čo sa týka nežiaducich účinkov, nemožno vylúčiť (pozri časť 4.5).

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 < 1 % pacientov. Pri podávaní dávky 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.

Hematúria: U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozorovala hematúria a údaje z klinických štúdií ukazujú, že jej výskyt je nízky.

Účinky na kostrové svalstvo: U pacientov liečených rosuvastatínom v akýchkoľvek dávkach, obzvlášť v dávkach > 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 x 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).

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

Neexistuje žiadna špecifická liečba v prípade predávkovania. V prípade predávkovania sa má pacient liečiť symptomaticky a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Majú sa sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy (CK). Hemodialýza pravdepodobne nebude prínosom, fenofibrát sa nedá eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, kombinácie rôznych liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ATC kód: C10BA09

*Rosuvastatin*Mechanizmus účinku

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

Rosuvastatin znižuje zvýšenú koncentráciu LDL-cholesterolu (LDL-C), koncentráciu celkového cholesterolu (celkový-C) a triacylglycerolov (TAG) a zvyšuje koncentráciu HDL-cholesterolu (HDL-C). Znižuje tiež koncentrácie ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (pozri tabuľku 3). Rosuvastatin tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C a 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.

*Fenofibrát*Mechanizmus účinku

Prostredníctvom aktivácie PPAR α zvyšuje fenofibrát lipolýzu a vylučovanie častíc bohatých na aterogénne triacylglyceroly z plazmy aktivovaním lipoproteínovej lipázy a znížením tvorby apoproteínu CIII. Aktivácia PPAR α taktiež vyvoláva zvýšenie syntézy apoproteínov AI a AII.

Farmakodynamické účinky

Vyššie uvedené účinky fenofibrátu na lipoproteíny vedú k zníženiu frakcií s veľmi nízkou a nízkou hustotou (VLDL a LDL) obsahujúcich apoproteín B a k zvýšeniu frakcie lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL) obsahujúcich apoproteín AI a AII. Fenofibrát zvyšuje klírens LDL a znižuje klírens LDL s malou hustotou, ktorých hladiny sú zvýšené u aterogénneho lipoproteínového fenotypu, častej poruchy u pacientov s rizikom koronárnej choroby srdca.

Počas klinických skúšaní s fenofibrátom sa celkový cholesterol znížil o 20 až 25 %, triacylglyceroly o 40 až 55 % a HDL cholesterol sa zvýšil o 10 až 30 %. U pacientov s hypercholesterolémiou, boli hladiny LDL cholesterolu znížené o 20 až 35 %.

Lipidová štúdia ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) bola randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia skúmajúca 5 518 pacientov s diabetom mellitus 2. typu liečených fenofibrátom pridaným k simvastatínu. Liečba fenofibrátom a simvastatínom nepreukázala žiadne významné rozdiely v porovnaní s monoterapiou simvastatínom v zloženom primárnom výsledku, ktorý zahŕňal nefatálny infarkt myokardu, nefatálnu cievnu mozgovú príhodu a úmrtie z kardiovaskulárnych príčin (pomer rizika [PR] 0,92; 95 % IS 0,79 – 1,08, p = 0,32; zníženie absolútneho rizika: 0,74 %). Vo vopred špecifikovanej podskupine pacientov s dyslipidémiou, ktorá

bola definovaná ako skupina pacientov v najnižšej tretine hodnôt HDL-C (≤ 34 mg/dl alebo 0,88 mmol/l) a najvyššej tretine hodnôt TAG (≥ 204 mg/dl alebo 2,3 mmol/l) na začiatku štúdie, preukázala liečba fenofibrátom a simvastatínom 31 % relatívne zníženie zloženého primárneho výsledku v porovnaní s monoterapiou simvastatínom (pomer rizika [PR] 0,69; 95 % IS 0,49 – 0,97; $p = 0,03$; zníženie absolútneho rizika: 4,95 %). Analýza ďalšej vopred špecifikovanej podskupiny odhalila štatisticky významnú súvislosť medzi liečbou a pohlavím ($p = 0,01$), ktorá naznačuje možný prínos kombinovanej liečby u mužov ($p = 0,037$), ale potenciálne vyššie riziko pre primárny výsledok u žien liečených kombinovanou terapiou v porovnaní s monoterapiou simvastatínom ($p = 0,069$). Toto sa nepozorovalo vo vyššie spomínanej podskupine pacientov s dyslipidémiou, ale nenašiel sa ani jasný dôkaz o prínose terapie fenofibrátom a simvastatínom u žien s dyslipidémiou a nemožno vylúčiť možný škodlivý účinok v tejto podskupine pacientov.

Urikozurický účinok fenofibrátu vedúci k zníženiu hladiny kyseliny močovej o približne 25 % má predstavovať ďalší prínos u pacientov s dyslipidémiou, ktorí majú hyperurikémiu.

Rosuvastatín-fenofibrát kombinácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť

34-týždňová (6 týždňov zmien v stravovaní a životnom štýle a 24 týždňov liečby liekmi, po ktorých nasledovalo 4-týždňové sledovanie bezpečnosti), randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia porovnávala kombinovanú liečbu rosuvastatínom 10 mg a fenofibrátom 160 mg s monoterapiou rosuvastatínom 10 mg u 180 vysokorizikových pacientov so zmiešanou hyperlipidémiou. Po 24 týždňoch liečby viedla kombinácia rosuvastatínu a fenofibrátu v porovnaní s monoterapiou rosuvastatínom k významne väčšiemu zníženiu triacylglycerolov (TAG) (48,4 % a 32,4 % v uvedenom poradí, $p = 0,001$) a vyššiemu zvýšeniu HDL-C (21,7 % a 8,8 % v uvedenom poradí, $p < 0,001$). Obe liečby boli podobné, čo sa týka percentuálnych zmien TC, LDL-C a non-HDL-C.

Účinky rosuvastatínu a fenofibrátu podávaných samostatne alebo v kombinácii u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s kombinovanou hyperlipidémiou boli hodnotené v randomizovanej, paralelnej, multinárodnej, multicentrickej štúdii s 2 obdobiami. Dvestošestnásť pacientov s celkovým cholesterolom (celkový-C) ≥ 200 mg/dl (5,17 mmol/l) a triacylglycerolmi ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/l) a < 800 mg/dl (9,04 mmol/l) bolo randomizovaných do jednej z dvoch skupín s placebom, rosuvastatínom 5 mg alebo rosuvastatínom 10 mg počas 6 týždňov (dvojito zaslepená fáza s fixnou dávkou).

Počas nasledujúcej 18-týždňovej otvorenej fázy titrácie dávky jedna skupina s placebom dostávala titrovaný rosuvastatín 10, 20 a 40 mg (placebo/rosuvastatín, $n = 51$); jedna skupina s placebom dostávala titrovaný fenofibrát 67 mg jedenkrát, dvakrát a trikrát denne (placebo/fenofibrát, $n = 49$); a pacienti, ktorí dostávali 5 alebo 10 mg rosuvastatínu, dostávali titrovaný fenofibrát, ako je uvedené vyššie (rosuvastatín 5 mg/fenofibrát, $n = 60$ a rosuvastatín 10 mg/fenofibrát, $n = 53$). Dávky sa zvyšovali v 6-týždňových intervaloch, ak LDL-C zostal > 50 mg/dl ($> 1,3$ mmol/l).

Hladiny triacylglycerolov (TAG) sa znížili o 40,9 % v skupine s rosuvastatínom 5 mg plus fenofibrát a o 47,1 % v skupine s rosuvastatínom 10 mg plus fenofibrát, pričom posledné zníženie bolo významné v porovnaní s 30,3 % znížením triacylglycerolov (TAG) v skupine placebo/rosuvastatín ($p = 0,001$).

Zníženie LDL-C o 46,7 % v skupine placebo/rosuvastatín bolo významne väčšie ako 34,1 % zníženie v skupine s rosuvastatínom 5 mg plus fenofibrát ($p < 0,001$), ale neporovnateľné so 42,2 % znížením v skupine s rosuvastatínom 10 mg plus fenofibrát ($p = 0,237$). Medzi skupinou placebo/rosuvastatín a ktoroukoľvek zo skupín s kombináciou rosuvastatínu a fenofibrátu sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v hodnotách celkový-C, HDL-C alebo ApoB.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinovaná liečba rosuvastatínom a fenofibrátom

Bola preukázaná bioekvivalencia medzi liekom Ixfenro 20 mg/160 mg a súbežným užívaním referenčného lieku s obsahom rosuvastatínu 20 mg filmom obalených tabliet a referenčného lieku s obsahom fenofibrátu 160 mg filmom obalených tabliet po podaní jednorazovej dávky zdravým dobrovoľníkom po jedle.

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

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 metabolizmus prostredníctvom cytochrómu P450. 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 klírensu je približne 50 l/h (koeficient zmeny 21,7 %). Ako aj 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 alebo nižšia ako u dospelých pacientov s dyslipidémiou (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.

Porucha funkcie obličiek: V štúdií s pacientmi s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek nemali mierne až stredné závažné poruchy funkcie obličiek vplyv na plazmatické koncentrácie rosuvastatínu alebo N-demetylovaného metabolitu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CrCl < 30$ ml/min) bolo 3-násobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie a 9-násobné zvýšenie koncentrácie N-demetylovaného metabolitu v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Rovnovážne stavy

plazmatických koncentrácií rosuvastatínu u osôb podstupujúcich hemodialýzu 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. Avšak u dvoch pacientov s Childovým-Pughovým skóre 8 a 9 sa 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: Na metabolizme inhibítorov HMG-CoA reduktázy, vrátane rosuvastatínu, sa podieľajú transportné proteíny OATP1B1 a BCRP. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) je 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 rosuvastatínu.

Pediatrická populácia: Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 – 17 rokov 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.

Fenofibrát

Absorpcia: Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 4 až 5 hodín po perorálnom podaní. Plazmatické koncentrácie sú počas kontinuálnej liečby stabilné u každej osoby. Absorpcia fenofibrátu sa zvyšuje, keď sa podáva s jedlom.

Distribúcia: Kyselina fenofibrová sa silne viaže na plazmatický albumín (viac ako 99 %).

Biotransformácia: Po perorálnom podaní sa fenofibrát rýchlo hydrolyzuje pomocou esteráz na aktívny metabolit, kyselinu fenofibrovú. Nezmenený fenofibrát nie je možné detegovať v plazme. Fenofibrát nie je substrátom pre CYP3A4. Hepatálny mikrozomálny metabolizmus nie je zapojený.

Eliminácia:

Liek sa vylučuje hlavne močom. Prakticky celé množstvo lieku sa eliminuje do 6 dní. Fenofibrát sa vylučuje hlavne vo forme kyseliny fenofibrovej a jej glukuronidového konjugátu. U starších pacientov sa zdanlivý celkový plazmatický klírens kyseliny fenofibrovej nemení.

Farmakokinetické štúdie po podaní jednorazovej dávky a pri kontinuálnej liečbe preukázali, že nedochádza ku kumulácii liečiva. Kyselina fenofibrová sa neeliminuje hemodialýzou.

Polčas plazmatickej eliminácie kyseliny fenofibrovej je približne 20 hodín.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie zamerané na fixnú dávku kombinácie rosuvastatín/fenofibrát.

Rosuvastatín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúšané.

Nežiaduce reakcie sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v štúdiách toxicity po opakovanom podaní dávky sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne kvôli farmakologickému účinku rosuvastatínu u myší, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na žľezník 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. pričom pri dávkach toxických pre matku došlo k zníženiu veľkosti vrhov, hmotnosti vrhov a prežívania mláďat; systémová expozícia bola v týchto prípadoch niekoľkonásobne vyššia než terapeutická úroveň expozície.

Fenofibrát

V trojmesačnej predklinickej štúdii na potkanoch, ktorým sa perorálne podávala kyselina fenofibrová, aktívny metabolit fenofibrátu, bola pozorovaná toxicita na kostrové svalstvo (predovšetkým to, ktoré je bohaté na pomalé oxidatívne myofibrily typu I) a srdcová degenerácia, anémia a znížená telesná hmotnosť. Pri dávkach do 30 mg/kg (približne 17-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí (*human maximum recommended dose*, MHRD)) sa nepozorovala skeletálna toxicita. Pri expozícii približne prevyšujúcej 3-násobok expozície MHRD sa nepozorovali žiadne známky kardiomyotoxicity. U psov liečených 3 mesiace sa vyskytli reverzibilné vredy a erózie v gastrointestinálnom trakte. V tejto štúdii neboli pozorované žiadne gastrointestinálne lézie pri expozícii približne 5-násobku expozície MHRD.

Štúdie skúmajúce mutagenitu fenofibrátu boli negatívne.

U potkanov a myší boli pri vysokých dávkach zistené nádory pečene, ktorých vznik možno pripísať proliferácii peroxizómov. Tieto zmeny sú špecifické pre malé hlodavce a neboli pozorované u iných druhov zvierat. Tieto nálezy sú irelevantné pre terapeutické použitie u ľudí.

Štúdie na myšiach, potkanoch a králikoch neodhalili žiadny teratogénny účinok. Embryotoxické účinky sa pozorovali pri dávkach v rozmedzí materskej toxicity. Pri vysokých dávkach sa pozorovalo predĺženie gestačného obdobia a ťažkosti počas pôrodu.

V štúdiách toxicity kyseliny fenofibrovej po opakovaných dávkach u mladých psov bola pozorovaná reverzibilná hypospermia, testikulárna vakuolizácia a nezrelosť ovárií. V predklinických štúdiách reprodukčnej toxicity fenofibrátu však neboli zistené žiadne účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vrstva rosuvastatínu:

predželatinovaný škrob
mikrokryštalická celulóza (E 460)
meglumín
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 341)
krospovidón (E 1202)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551)
stearyl-fumarát sodný

Vrstva fenofibrátu:

manitol (E 421)
monohydrát laktózy
predželatinovaný škrob
krospovidón (E 1202)
stearyl-fumarát sodný
žltý oxid železitý (E 172)
povidón (K 30) (E 1201)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E 551)
laurylsíran sodný (E 487)

Filmový obal:

hypromelóza (E 463)
oxid titaničitý (E 171)

makrogol 4000 (E 1521)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov (sila 10 mg/160 mg)
36 mesiacov (sila 20 mg/160 mg)

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC-Al blistre balené v škatuľkách.

Balenia po 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ixfenro 10 mg/160 mg: 31/0209/26-S
Ixfenro 20 mg/160 mg: 31/0210/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026