

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Horime 10 mg/10 mg  
Horime 20 mg/10 mg  
Horime 40 mg/10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta Horime 10 mg/10 mg obsahuje 10,40 mg vápenatej soli rosuvastatínu (čo zodpovedá 10 mg rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Každá filmom obalená tableta Horime 20 mg/10 mg obsahuje 20,80 mg vápenatej soli rosuvastatínu (čo zodpovedá 20 mg rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Každá filmom obalená tableta Horime 40 mg/10 mg obsahuje 41,60 mg vápenatej soli rosuvastatínu (čo zodpovedá 40 mg rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Horime 10 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 190,47 mg bezvodnej laktózy).

Horime 20 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 190,47 mg bezvodnej laktózy).

Horime 40 mg/10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 205,54 mg monohydrátu laktózy (čo zodpovedá 195,26 mg bezvodnej laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

10 mg/10 mg: béžové, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL 4“ na jednej strane

20 mg/10 mg: žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL 3“ na jednej strane

40 mg/10 mg: biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 10 mm a s vyrazeným „EL 2“ na jednej strane

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Horime je indikovaný ako prídavná liečba k diéte na liečbu primárnej hypercholesterolémie ako substitučná liečba u dospelých pacientov, ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liečivami, súbežne podávanými v rovnakej dávke ako pri fixnej kombinácii, ale ako samostatné lieky.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Horime je indikovaný dospelým pacientom, u ktorých je hypercholesterolémia dostatočne kontrolovaná samostatne podávanými jednozložkovými liekmi rovnakej dávky ako je odporúčaná kombinácia.

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

Odporúčaná denná dávka je jedna tableta danej sily, s jedlom alebo bez jedla.

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

#### *Súbežné podávanie so adsorbentmi žľových kyselín*

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

#### *Pediatrická populácia*

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

#### *Staršie osoby*

U pacientov vo veku  $> 70$  rokov (pozri časť 4.4) sa odporúča počiatočná dávka 5 mg rosuvastatínu. Kombinácia nie je vhodná 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 na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Odporúčaná počiatočná dávka je 5 mg rosuvastatínu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu  $< 60$  ml/min). Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Jednozložkové lieky sa majú použiť na začatie liečby alebo úpravu dávky. Použitie rosuvastatínu 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 (Child-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Liečba liekom Horime sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) alebo závažnou (Child-Pughovo skóre  $>9$ ) dysfunkciou pečene (pozri časť 4.4 a 5.2). Horime je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### *Rasa*

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu (pozri časť 4.4 a 5.2). Odporúčaná počiatočná dávka u pacientov ázijského pôvodu je 5 mg. Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Jednozložkové lieky sa majú použiť na začatie liečby alebo úpravu dávky.

Horime 40mg/10 mg filmom obalené tablety je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3 a 5.2).

#### *Genetický polymorfizmus*

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

#### *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) Fixná kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Jednozložkové lieky sa

majú použiť na začatie liečby alebo úpravu dávky. Horime 40 mg/10 mg filmom obalené tablety je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### *Súbežná liečba*

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

#### Spôsob podávanie

Na perorálne použitie

Horime sa má užívať sa má užívať každý deň, raz denne v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť vodou.

### **4.3 Kontraindikácie**

Horime je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na účinné látky (rosvastatín, ezetimib) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetliteľného, pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz, ktoré trojnásobne prekračuje hornú hranicu referenčných hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertílno-m veku, ak nepoužívajú primeranú antikoncepciu.
- 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.

Horime 40 mg/10 mg filmom obalené tablety je kontraindikovaný u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatií/rabdomyolýzy. Tieto faktory zahŕňajú:

- stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (klírens kreatinínu <60 ml/min)
- hypotyreózu
- osobnú alebo rodinnú anamnézu dedičných svalových porúch
- predchádzajúcu anamnézu svalovej toxicity s iným inhibítorom HMG-CoA reduktázy alebo fibrátom
- zneužívanie alkoholu
- situácie, kedy môže dôjsť ku zvýšeniu plazmatických hladín rosuvastatínu
- ázijských pacientov
- súčasné užívanie fibrátov

(pozri časť 4.4, 4.5 a 5.2).

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

#### Vplyv na kostrovú svalstvo

Účinky na kostrovú svalstvo napr. myalgia, myopatia a zriedkavo rabdomyolýza boli hlásené u pacientov liečených rosuvastatínom pri všetkých dávkach a najmä pri dávkach >20 mg. Po uvedení ezetimibu na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Rabdomyolýza však bola hlásená zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo po pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Ak existuje podozrenie na myopatiu na základe svalových symptómov alebo je potvrdená hladinou kreatínkinázy, ezetimib, akýkoľvek statín a ktorákoľvek z týchto látok, o ktorých je známe, že sú spojené s rizikom rabdomyolýzy, ktoré pacient súbežne užíva, sa majú okamžite vysadiť. Všetkým pacientom

začínajúcim liečbu treba povedať, aby okamžite 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 očnú myasténiu (pozri časť 4.8). Horíme sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

#### Vplyv na pečeň

V kontrolovaných štúdiách súbežného podávania u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom sa následne pozorovalo zvýšenie transamináz ( $\geq 3$ -násobok hornej hranice normy [ULN]). Odporúča sa vykonať testy funkcie pečene 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom. Rosuvastatín sa má vysadiť alebo dávka znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako trojnásobok hornej hranice normy. U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreózou alebo nefrotickým syndrómom sa má pred začatím liečby liekom Horime liečiť základné ochorenie. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou hepatálnou insuficienciou sa liečba liekom Horime neodporúča (pozri časť 5.2).

#### Vplyv na obličky

U pacientov, ktorí dostávali vyššie dávky rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria, ktorá bola väčšinou tubulárneho pôvodu a mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nepredznamenávala akútne alebo progresívne ochorenie obličiek (pozri časť 4.8). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov je pri postmarketingovom užívaní vyšší pri dávke 40 mg. U pacientov liečených dávkou 40 mg sa má zvážiť zaradenie sledovania obličkových funkcií do rutinných kontrol.

#### Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po fyzickej námahe, alebo v prípade akejkoľvek inej možnej príčiny zvýšenia hodnoty CK, ktorá môže skresliť výsledok. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené ( $> 5$ -krát ULN), je treba vykonať potvrdzujúci test v priebehu 5 – 7 dní. Ak opakovaný test potvrdí CK  $> 5$ -krát ULN, liečba sa nemá začať.

#### Pred liečbou

Horíme, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, je potrebné predpisovať s opatrnosťou pacientom s nasledovnými predispozičnými faktormi pre vznik myopatie/rabdomyolýzy:

- porucha funkcie obličiek
- hypotyroidizmus
- osobná alebo rodinná anamnéza dedičných muskulárnych porúch
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
- nadmerné požívanie alkoholu
- vek nad 70 rokov
- okolnosti, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín (pozri časti 4.2, 4.5 a 5.2)
- súbežné užívanie fibrátov

U týchto pacientov sa má zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom a odporúča sa ich klinické monitorovanie. Ak sú východiskové hodnoty CK významne zvýšené ( $> 5$ -krát ULN), liečba sa nemá začať.

#### Počas liečby

Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili nevysvetliteľné bolesti svalov, slabosť alebo kŕče, najmä ak sú spojené s malátnosťou alebo horúčkou. U týchto pacientov je potrebné stanoviť hladinu kreatínkinázy. Ak dôjde k výraznému vzostupu hladiny kreatínkinázy ( $> 5$ -krát ULN), alebo ak sú muskulárne symptómy závažné, prípadne spôsobujú ťažkosti počas dňa (aj keď sú hodnoty CK  $\leq 5$ -krát ULN), liečba sa má ukončiť. Pravidelné sledovanie hodnôt CK u asymptomatických pacientov nie je potrebné.

Veľmi zriedkavo sa hlásila imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM, immune-mediated necrotising myopathy) počas alebo po liečbe statínmi, vrátane rosuvastatínu. IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V klinických skúšaníach sa u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s inou liečbou nepreukázalo zosilnenie účinkov na kostrové svalstvo. Lenže u pacientov, ktorí užívali iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej vrátane gemfibrozilu, s cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteáz a makrolidovými antibiotikami sa pozoroval zvýšený výskyt myozitídy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, ak sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa kombinácia Horime a gemfibrozilu neodporúča. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Horime s fibrátmi alebo niacínom má prevýšiť potenciálne riziká takýchto kombinácií.

Horime sa nemá podávať pacientom s akútnym závažným ochorením naznačujúcim myopatiu alebo s predispozíciou na vznik obličkovej nedostatočnosti v dôsledku rabdomyolýzy (napr. sepsa, hypotenzia, veľké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinné a elektrolytové poruchy alebo nekontrolované záchvaty).

#### Kyselina fusidová

Horime sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej, ani v priebehu 7 dní po skončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa považuje použitie systémovej kyseliny fusidovej za nevyhnutné, má sa liečba statínmi ukončiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia akékoľvek príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opätovne začať sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, ak je potrebné dlhodobé systémove podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania Horime a kyseliny fusidovej sa má zväziť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

#### Rasa

Farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom preukázali zvýšenú expozíciu u pacientov ázijského pôvodu v porovnaní s belochmi, resp. kaukazskou rasou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Inhibítory proteázy

Zvýšenie systémovej expozície rosuvastatínu bolo pozorované u pacientov užívajúcich rosuvastatín súbežne s rôznymi inhibítormi proteázy v kombinácii s ritonavírom. Má sa zväziť prínos znižovania hladiny lipidov užívaním Horime u pacientov s HIV liečených inhibítormi proteázy aj možnosť zvýšenia koncentrácie rosuvastatínu v plazme pri začatí liečby a pri titrácii dávky lieku Horime u pacientov liečených inhibítormi proteázy. Súbežné užívanie s niektorými inhibítormi proteázy sa neodporúča, kým sa neupraví dávka lieku Horime (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc sa vyskytli pri užití niektorých statínov, obzvlášť počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.8). Existujúce príznaky môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, strata telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že pacient má rozvinuté intersticiálne ochorenie 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 hyperglykémiiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami. V štúdiu JUPITER bola

hlásená celková frekvencia diabetu mellitus 2,8 % u rosuvastatínu a 2,3 % u placebo, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie

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

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

#### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi nebola stanovená. Ak je u pacienta užívajúceho Horime a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.5 a 4.8).

#### Antikoagulanciá

Ak sa Horime pridá ku warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, má sa primerane monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) (pozri časť 4.5).

Cyklosporín: Pozri časť 4.3 a 4.5

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Horime u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené, preto sa jeho použitie v tejto vekovej skupine neodporúča.

#### Ochorenia pečene a alkohol

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

#### Laktóza

Horime filmom obalené tablety obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### Gemfibrozil a iné hypolipidemiká

Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému vzostupu C<sub>max</sub> 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, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich lipidy ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy – pravdepodobne preto, že môžu spôsobiť myopatiu aj pri samostatnom podaní.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Kontraindikácie

##### Cyklosporín

Počas súbežného podávania lieku Horime a cyklosporínu sa pozorovalo, že hodnoty AUC rosuvastatínu boli v priemere 7-násobne vyššie v porovnaní s hladinami pozorovanými u zdravých dobrovoľníkov (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie s cyklosporínom nemalo vplyv na koncentrácie cyklosporínu v plazme. Súbežné podávanie lieku Horime s cyklosporínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). V štúdií ôsmich pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu  $> 50$  ml/min pri stabilnej dávke cyklosporínu viedla jedna 10-mg dávka ezetimibu k 3,4-násobnému ( rozsah 2,3 až 7,9-násobok) zvýšeniu priemernej hodnoty AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou

kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib, z inej štúdie (n=17). V inej štúdií pacient po transplantácii obličky s ťažkou renálnou insuficienciou, ktorý dostával cyklosporín a viaceré iné lieky, preukázal 12-krát vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami, ktoré dostávali samotný ezetimib. V dvojdobej skríženej štúdií na dvanástich zdravých jedincoch viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednou 100-mg dávkou cyklosporínu na 7. deň ku priemernému zvýšeniu AUC cyklosporínu (rozsah 10% zníženie až 51% zvýšenie) v porovnaní s jednorazovou dávkou 100 mg samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia o účinku súbežne podávaného ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky nebola uskutočnená.

#### *Gemfibrozil a iné hypolipidemiká*

Súbežné podávanie dávky 40 mg rosuvastatínu s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Neodporúčané kombinácie

##### *Inhibitory proteázy*

Hoci presný mechanizmus interakcie nie je známy, súbežné užívanie inhibítorov proteázy môže výrazne zvýšiť expozíciu rosuvastatínu (pozri časť 4.5 tabuľka 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 skúšania bolo spojené s približne trojnásobným a sedemnásobným zvýšením AUC a  $C_{max}$  rosuvastatínu v uvedenom poradí. Môže sa zväziť súbežné užívanie rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy po starostlivom zvážení úprav dávok rosuvastatínu na základe očakávaného zvýšenia expozície rosuvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.4 a 4.5 tabuľka 1). Kombinácia nie je vhodná na úvodnú liečbu. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať iba s monokomponentami a po nastavení vhodných dávok je možný prechod na fixnú kombináciu vhodnej sily.

##### *Inhibitory transportných proteínov*

Rosuvastatín je substrátom pre určité transportné proteíny, vrátane transportéra hepatálneho vychytávania OATP1B1 a efluxného transportéra BCRP. Súbežné podávanie Horime 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, tabuľka 1).

#### *Gemfibrozil a iné hypolipidemiká*

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 relevantné farmakokinetické interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu.

Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich hladinu lipidov ( $\geq 1$  g/deň) zvyšujú riziko myopatie, ak sa podávajú súbežne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy, pravdepodobne kvôli tomu, že môžu spôsobiť myopatiu pri samostatnom podávaní.

U pacientov užívajúcich fenofibrát a ezetimib si lekár musí uvedomovať možné riziko cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8). Pri podozrení na cholelitiázu u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát je indikované vyšetrenie žlčníka a túto liečbu treba ukončiť (pozri časť 4.8). Súbežné podávanie 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 žlči, ale nie u všetkých druhov (pozri časť 5.3). V spojení s terapeutickým použitím ezetimibu sa nedá vylúčiť litogénne riziko.

##### *Kyselina fusidová*

Riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická alebo farmakokinetická, alebo obe) nie je zatiaľ známy. U pacientov liečených touto kombináciou sa zaznamenala rhabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov). Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou

nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má ukončiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. (pozri tiež časť 4.4).

### Iné interakcie

#### 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. Súbežné podávanie antacid znížilo rýchlosť absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na jeho biologickú dostupnosť. Táto znížená rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významnú.

#### Erytromycín

Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC a k 30 % zníženiu hodnoty C<sub>max</sub> rosuvastatínu. Príčinou tejto interakcie môže byť zvýšenie motility čreva vyvolané erytromycínom

#### Izoenzýmy cytochrómu P450

Výsledky skúšaní 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 (inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), alebo ketokonazolom (inhibítor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie. V predklinických štúdiách sa ukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450 metabolizujúce lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

#### Antagonisty vitamínu K

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, môže nasadenie liečby alebo zvyšovanie dávky rosuvastatínu u pacientov súbežne liečených antagonistami vitamínu K (napr. warfarín alebo iné kumarínové antikoagulanciá) viesť k zvýšeniu medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, International Normalised Ratio). Prerušenie podávania alebo zníženie dávky rosuvastatínu môže viesť k zníženiu INR. Za takýchto okolností je vhodné kontrolovať INR. V štúdiách s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) žiadny vplyv na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia zvýšeného medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak sa Horime pridá ku warfarínu, inému kumarínovému antikoagulanciu alebo fluindiónu, INR sa má primerane monitorovať (pozri časť 4.4).

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

Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k vzostupu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Takéto zvýšenie hladín v plazme je treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok 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 znášaná. V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel).

#### Kolestyramín

Súbežné podávanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib+ezetimib-glukuronid) približne o 55%. Prírastkové zníženie cholesterolu z lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C) v dôsledku pridania ezetimibu ku kolestyramínu môže byť touto interakciou znížené (pozri časť 4.2).

#### Statíny



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

#### Tikagrelor

Tikagrelor môže spôsobiť renálnu insuficienciu a môže ovplyvniť renálnu exkréciu rosuvastatínu, čo zvyšuje riziko akumulácie rosuvastatínu. V niektorých prípadoch spolu podanie tikagreloru a rosuvastatínu viedlo k zníženiu funkcie obličiek, zvýšeniu hladiny kreatínkinázy (CPK, creatine phosphokinase) a rabdomyolýze. Pri súbežnom používaní tikagreloru a rosuvastatínu sa odporúča kontrola funkcie obličiek a CPK.

#### Iné lieky

Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakáva žiadna klinicky významná interakcia medzi rosuvastatínom a digoxínom. V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib počas súbežného podávania žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín podávaný súčasne s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

**Interakcie vyžadujúce úpravy dávky rosuvastatínu (pozri tiež nižšie):** Ak je nevyhnutné užívať súbežne s inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, je potrebné upraviť dávku rosuvastatínu. Ak je očakávané zvýšenie expozície (AUC) dvojnásobné alebo vyššie, má sa začať s 5 mg dávkou rosuvastatínu 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).

**Účinnok 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>		
<b>Režim dávkovania interagujúcich liekov</b>	<b>Režim dávkovania rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
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 – 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 ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorazová dávka	2,6-násobne ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	2,3-násobne ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2-násobne ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1-násobne ↑
klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín	20 mg, jednorazová dávka	2-násobne ↑
<b>Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Režim dávkovania</b>	<b>Režim dávkovania</b>	<b>Zmeny v AUC*</b>

<b>interagujúcich liekov</b>	<b>rosuvastatínu</b>	<b>rosuvastatínu</b>
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	1,9-násobné ↑
eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,6-násobné ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5-násobné ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorazová dávka	1,4-násobné ↑
dronedarone 400 mg BID	nie je k dispozícii	1,4-násobné ↑
itakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorazová dávka	**1,4-násobné ↑
ezetimib 10 mg OD, 14 dní	10 mg, OD, 14 dní	**1,2-násobné ↑
<b>Zníženie AUC rosuvastatínu</b>		
<b>Režim dávkovania rosuvastatínu</b>	<b>Režim dávkovania rosuvastatínu</b>	<b>Zmeny v AUC* rosuvastatínu</b>
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorazová dávka	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorazová dávka	47% ↓
<p>* 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 označené ako „↑“, zníženie ako „↓“.</p> <p>** Uskutočnilo sa niekoľko interakčných štúdií s rôznymi dávkami rosuvastatínu, tabuľka ukazuje najvýznamnejšie pomery. AUC = plocha pod krivkou; OD = raz denne; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne</p>		

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.

Kombinácia nie je vhodná na úvodnú liečbu. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať iba s monokomponentami a po nastavení vhodných dávok je možný prechod na fixnú kombináciu vhodnej sily.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

Horime je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

Ženy vo fertilnom veku majú používať vhodné antikoncepčné opatrenia.

##### Gravidita

##### *Rosuvastatín*

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

##### *Ezetimib*

Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s použitím ezetimibu v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

##### *Rosuvastatín*

U potkanov sa rosuvastatín vylučuje do mlieka. O vylučovaní do ľudského mlieka nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.3).

##### *Ezetimib*

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

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje z klinických skúšaní o účinkoch ezetimibu na ľudskú fertilitu. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

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

Horime nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Štúdie na stanovenie účinku rosuvastatínu a/alebo ezetimibu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje sa neuskutočnili. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môže objaviť závrat.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

V klinických štúdiách trvajúcich do 112 týždňov bol samotný ezetimib podávaný v dávke 10 mg denne

2 396 pacientom alebo so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri ezetimibe a placebe podobná. Počet ukončení účasti v štúdií z dôvodu nežiaducich účinkov bol pre ezetimib a placebo tiež porovnateľný.

Podľa dostupných údajov 1 200 pacientov užívalo kombináciu rosuvastatínu a ezetimibu v klinických štúdiách. V publikovanej literatúre sa v súvislosti s liečbou pacientov s hypercholesterolémiou kombináciou rosuvastatín-ezetimib najčastejšie uvádzajú časté nežiaduce účinky ako zvýšené pečeňové transaminázy, gastrointestinálne problémy a bolesť svalov. Sú to známe nežiaduce účinky týchto liečiv.

V súvislosti s nežiaducimi účinkami však nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie medzi rosuvastatínom a ezetimibom (pozri časť 5.2).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

<b>Triedy orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Veľmi zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			trombocytopenia <sup>2</sup>		trombocytopenia <sup>5</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>			hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému <sup>2</sup>		precitlivosť (vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioerému) <sup>5</sup>
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<i>diabetes mellitus</i> <sup>1,2</sup>				
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>		znížená chuť do jedla <sup>3</sup>			
<b>Psychické poruchy</b>					depresia <sup>2,5</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy <sup>2,4</sup> závrat <sup>2</sup>	parestézia <sup>4</sup>		polyneuropatia <sup>2</sup> , strata pamäti <sup>2</sup>	periférna neuropatia <sup>2</sup> , poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočnej mory) <sup>2</sup> závrat <sup>5</sup> parestézia <sup>5</sup> myasténia gravis
<b>Poruchy ciev</b>		nával tepla <sup>3</sup> hypertenzia <sup>3</sup>			
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		kašeľ <sup>3</sup>			kašeľ <sup>2</sup> , dýchavičnosť <sup>2,5</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	zápcha <sup>2</sup> , nauzea <sup>2</sup> , bolesť brucha <sup>2,3</sup> hnačka <sup>3</sup> plynatosť <sup>3</sup>	dyspepsia <sup>3</sup> refluxná choroba gastroduodéna <sup>3</sup> nauzea <sup>3</sup> sucho v ústach <sup>4</sup> gastritída <sup>4</sup>	pankreatitída <sup>2</sup>		hnačka <sup>2</sup> pankreatitída <sup>5</sup> zápcha <sup>5</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			zvýšenie hepatálnych transamináz <sup>2</sup>	žltáčka <sup>2</sup> , hepatitída <sup>2</sup>	hepatitída <sup>5</sup> , cholelitiáza <sup>5</sup> , cholecystitída <sup>5</sup>

<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		pruritus <sup>2,4</sup> , vyrážka <sup>2,4</sup> , žihľavka <sup>2,4</sup>			Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>5</sup> , lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	myalgia <sup>2,4</sup>	artralgia <sup>3</sup> , svalové spazmy <sup>3</sup> , bolesť krku <sup>4</sup> , bolesť chrbta <sup>4</sup> , svalová slabosť <sup>4</sup> , bolesť v končatine <sup>4</sup>	myopatia (vrátane myozitídy) <sup>2</sup> , rabdomyolýza <sup>2</sup> , syndróm podobný lupusu, ruptúra svalu	artralgia <sup>2</sup>	artralgia <sup>5</sup> , imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia <sup>2</sup> poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou <sup>2</sup> , myalgia <sup>5</sup> , myopatia/rabdomyolýza <sup>5</sup> (pozri časť 4.4).
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>				hematúria <sup>2</sup>	
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				gynekomastia <sup>2</sup>	
<b>Poruchy oka</b>					očná myasténia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	asténia <sup>2</sup> únava <sup>3</sup>	bolesť na hrudníku <sup>3</sup> , bolesť <sup>3</sup> , asténia <sup>4</sup> , periférny edém <sup>4</sup>			edém <sup>2</sup> asténia <sup>5</sup>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšené ALT a/alebo AST <sup>4</sup>	zvýšené ALT a/alebo AST <sup>3</sup> ; zvýšená sérová hladina CPK <sup>3</sup> , zvýšená gamma-glutamyltransferáza <sup>3</sup> , abnormálne výsledky testov funkcie pečene <sup>3</sup>			

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

<sup>2</sup>Profil nežiaducich reakcií rosuvastatínu založený na údajoch z klinických štúdií a rozsiahlych skúsenostiach po uvedení na trh

<sup>3</sup>Ezetimib v monoterapii. Nežiaduce reakcie boli pozorované u pacientov liečených ezetimibom (N=2396) a s vyššou incidenciou ako placebom (N=1159)

<sup>4</sup>Ezetimib podávaný spolu so statínom. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov s ezetimibom podávaných súčasne so statínom (N=11308) a s vyššou incidenciou ako pri podávaní samotného statínu (N=9361).

<sup>5</sup>Ďalšie nežiaduce reakcie ezetimibu hlásené po uvedení lieku na trh. Pretože tieto nežiaduce reakcie boli identifikované zo spontánných hlásení, ich skutočné frekvencie nie sú známe a nemožno ich odhadnúť. Tak ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, výskyt nežiaducich reakcií na liek má tendenciu závisieť od dávky

### Účinky na obličky

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pri vyšetrení moču, vykonanom pomocou diagnostických prúžkov, zistila proteinúria väčšinou tubulárneho pôvodu. Zmena z negatívneho alebo stopového nálezu bielkoviny v moči na ++ alebo viac v určitom časovom úseku liečby sa pozorovala pri podávaní 10 a 20 mg u menej ako 1 % prípadov, pri podávaní 40 mg približne u 3 %. Pri podávaní 20 mg sa zistilo malé zvýšenie proteinúrie (z negatívneho alebo stopového nálezu na +). Počas ďalšej liečby došlo vo väčšine prípadov k spontánnemu zníženiu, resp. k vymiznutiu proteinúrie. Zhodnotenie údajov z klinických skúšaní a užívania po uvedení lieku na trh doteraz neidentifikovalo príčinnú súvislosť medzi proteinúriou a akútnym alebo progresívnym ochorením obličiek. U pacientov liečených rosuvastatínom sa pozoroval výskyt hematúrie a údaje z klinických skúšaní preukázali, že jej výskyt je nízky.

### Účinky na kostrové svalstvo

U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, najmä v dávkach vyšších ako 20 mg, boli hlásené účinky na kostrové svalstvo, akými sú napr. myalgia, myopatia (vrátane myozitídy) a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza.

U pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup koncentrácie kreatínkinázy (CPK); vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné. Ak sa hladiny CPK zvýšia (> 5-krát ULN), liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.4).

### Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy u malého počtu pacientov užívajúcich rosuvastatín sa pozoroval dávkovo závislý vzostup transamináz; vo väčšine prípadov bolo toto zvýšenie mierne, asymptomatické a prechodné.

*Po podaní niektorých statínov sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky:*

- sexuálna dysfunkcia
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, a to najmä počas dlhodobej liečby (pozri časť 4.4).

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

### Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických štúdiách monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST  $\geq 3$ -násobok ULN, za sebou) podobná medzi ezetimibom (0,5%) a placebom (0,3%). V štúdiách so súbežným podávaním bola incidencia 1,3% u pacientov liečených ezetimibom súčasne podávaným so statínom a 0,4% u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, nespájali sa s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri pokračovaní v liečbe (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaníach bola CPK >10-násobok ULN hlásená u 4 z 1674 (0,2%) pacientov, ktorým sa podával samotný ezetimib oproti 1 zo 786 (0,1%) pacientov, ktorým sa podávalo placebo a u 1 z 917 (0,1%) pacientov sa súbežne podával ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4%) pacientov, ktorým bol

podávaný samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou ( placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla žiadna nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Horime u detí mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená (pozri časť 5.1).

#### *Rosuvastatín*

Zvýšenie hladiny kreatínkinázy > 10-násobok ULN a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovej klinickej štúdií v pediatickej populácii častejšie v porovnaní s dospelými. V ostatných ohľadoch, bezpečnostný profil rosuvastatínu bol v pediatickej populácii podobný v porovnaní s dospelými.

#### *Ezetimib*

V štúdií zahŕňajúcej dospievajúcich (vo veku 10 až 17 rokov) pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n=248) sa zvýšenie ALT a/alebo AST ( $\geq 3$ -násobok ULN, za sebou) pozorovalo u 3% (4 pacientov) užívajúcich ezetimib/simvastatín v porovnaní s 2% (2 pacienti) v skupine liečenej monoterapiou simvastatínom; zvýšenie CPK ( $\geq 10$ -násobok ULN) u tých istých skupín pacientov v tomto poradí bolo 2% (2 pacienti) a 0%. Neboli hlásené žiadne prípady myopatie. Táto štúdia nebola vhodná na porovnanie zriedkavých nežiaducich reakcií na liek.

#### Pediatrickí pacienti (vo veku 6 až 17 rokov)

V štúdií zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou (n=138) sa zvýšenie ALT a/alebo AST ( $\geq 3$ -násobok ULN, za sebou) pozorovalo u 1,1% (1 pacient) pacientov liečených ezetimibom v porovnaní s 0% v skupine s placebom. Nezistili sa žiadne zvýšenia CPK ( $\geq 10$ -násobok ULN). Neboli hlásené 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 literatúre nie sú žiadne publikované údaje o predávkovaní rosuvastatínom. V prípade predávkovania rosuvastatínom neexistuje žiadna špecifická liečba. V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu v dávke 50mg/deň 15 zdravým jedincom počas až 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou počas až 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov. Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom: väčšina z nich nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné.

Ak dôjde k predávkovaniu, liečba je symptomatická a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

### Mechanizmus účinku

#### *Rosuvastatín*

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 potencuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

#### *Ezetimib*

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.

### Farmakodynamické účinky

#### *Rosuvastatín*

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 1). Rosuvastatín tiež znižuje vzájomný pomer LDL-C/HDL-C, celkového C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a pomer ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 1: 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 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

#### *Ezetimib*

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 štúdiu u 18 pacientov s hypercholesterolémiou inhiboval ezetimib v porovnaní s placebom absorpciu cholesterolu v čreve o 54 %.

Uskutočnilo sa niekoľko predklinických štúdií na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpciu [14C]-cholesterolu, pričom nemal žiadny účinok na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

### 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 od 5 mg do 10 mg alebo od 10 mg do 20 mg (n = 440). Zhromaždené údaje preukázali, že ezetimib pridaný k stabilnej dávke 5 mg alebo 10 mg rosuvastatínu znížil LDL cholesterol o 21 %. Na rozdiel od toho, zdvojnásobenie rosuvastatínu na 10 mg alebo 20 mg znížilo LDL cholesterol o 5,7 % (rozdiel medzi skupinami bol 15,2 %, p < 0,001). 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 (< 100 mg/dl; 94,0 % verzus 79,1 %, p < 0,001). Rosuvastatín 40 mg účinne zlepšil aterogénny lipidový profil u tejto vysokorizikovej populácie.

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

#### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Kombinovaná liečba rosuvastatín a ezetimib*

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

#### 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 zmeny 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

Systémová expozícia rosuvastatínu sa zvyšuje proporcionálne v závislosti od dávky. Po podaní viacnásobných 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. Expozícia u detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa zdá byť podobná alebo nižšia ako u dospelých pacientov (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 belochmi (kaukazská rasa) a černochochmi.

##### 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. Rovnovážne stavy plazmatických koncentrácií rosuvastatínu 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. U pacientov s genetickými polymorfizmami SLCO1B1 (OATP1B1) a/alebo ABCG2 (BCRP) existuje riziko zvýšenia expozície rosuvastatínu. Jednotlivé polymorfizmy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA sa spájajú s vyššou expozíciou rosuvastatínu (AUC) v porovnaní s genotypmi SLCO1B1 c.521TT alebo ABCG2 c.421CC. Tieto špecifické genotypy nie sú stanovené v klinickej praxi, ale u pacientov, u ktorých je známe, že majú tieto typy polymorfizmov, sa odporúča nižšia denná dávka Horime.

##### Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre rosuvastatínu u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 až 17 rokov neboli úplne charakterizované. Malá farmakokinetická štúdia s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u 18 pediatrických pacientov preukázala, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná s expozíciou u dospelých pacientov. Okrem toho výsledky naznačujú, že sa neočakáva veľká odchýlka od proportionality dávky.

##### 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 skupiny pacientov

#### Vek a pohlavie

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

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

#### Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej 10 mg dávky ezetimibu stúpla 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 štúdií (prijemca transplantovanej obličky, ktorý dostával mnohopednú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne vyššiu expozíciu celkovému ezetimibu.

#### Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 10 mg ezetimibu stúpla 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 štúdií opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) stúpla 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 Horime neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

#### *Rosuvastatin*

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 sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale zistili sa u zvierat pri hladinách expozície podobnej klinickej expozícii nasledovne: v štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa pozorovali histopatologické zmeny pečene pravdepodobne kvôli farmakologickému účinku rosuvastatínu u myši, potkanov a s nižším rozsahom účinkov na močový mechúr u psov, ale nie u opíc.

Okrem toho sa pozorovala testikulárna toxicita u opíc a psov pri vyšších dávkach. Reprodukčná toxicita bola evidentná u potkanov. Pozorovalo sa zníženie 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 toxicity po opakovanom podaní 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 jednoročnej štúdiu na psoch, ktoré dostávali dávky až do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Litogénne riziko pri terapeutickom použití ezetimibu sa nedá vylúčiť.

Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na 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 lovastatínu malo za následok embryoletálne účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety (rovnaké pre všetky sily)

mikrokryštalická celulóza (E460)  
bezvodný koloidný oxid kremičitý (E551)  
stearát horečnatý (E572)  
povidón K30 (E1201)  
sodná soľ kroskarmelózy (E468)  
laurylsíran sodný (E487)

monohydrát laktózy  
hypromelóza 2910 (E464)

Obal tablety 10 mg/10 mg

Opadry béžová  
hypromelóza 2910 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
žltý oxid železitý (E172)  
mastenec (E553b)

Obal tablety 20 mg/10 mg

Vivacoat žltá  
hypromelóza 2910 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000 (E1521)  
žltý oxid železitý (E172)  
mastenec (E553b)

Obal tablety 40 mg/10 mg

Opadry biela  
monohydrát laktózy  
hypromelóza 2910 (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 4000 (E1521)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne opatrenia na uchovávanie

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia s obsahom 30, 60 alebo 90 filmom obalených tabliet v blistri (OPA/Al/PVC/ Al).

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 REGISTRÁCI

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus  
D24PPT3 Dublin 24  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Horime 10 mg/10 mg: 31/0144/22-S

Horime 20 mg/10 mg: 31/0145/22-S

Horime 40 mg/10 mg: 31/0146/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 16. júna 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023