

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lipocomb 40 mg/10 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 40 mg rosuvastatínu (ako zinočnatá soľ rosuvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Neoznačená tvrdá želatínová kapsula typu Coni Snap, veľkosť 0, s červeným viečkom a žltým telom, naplnená tromi tabletami: jeden kus bielej alebo takmer bielej okrúhlej plochej tablety *ezetimibu 10 mg* so skosenými hranami so štylizovaným znakom E na jednej strane tablety a kódom 612 na druhej strane; dva kusy bielej alebo takmer bielej okrúhlej tablety *rosuvastatínu 20 mg* s označením $\frac{20}{10}$ na jednej strane tablety a bez označenia na druhej strane. Dĺžka kapsuly je približne 21,7 mm (\pm 0,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna hypercholesterolémia:

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

Prevenia kardiovaskulárnych príhod:

Lipocomb je indikovaný ako substitučná liečba dospelým pacientom s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a anamnézou akútneho koronárneho syndrómu (AKS), ktorí sú dostatočne kontrolovaní jednotlivými liečivami podávanými súbežne v rovnakej dávke ako pri fixnej kombinácii, ale ako samostatné lieky.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Lipocomb je indikovaný dospelým pacientom, ktorí sú dostatočne kontrolovaní samostatne podávanými jednozložkovými liekmi rovnakej dávky ako je odporúčaná kombinácia.

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

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

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

Súbežné podávanie s adsorbentmi žľčových kyselín

Lipocomb sa má užívať buď ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní adsorbentu žľčových kyselín.

Pediatrická populácia

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

Starší ľudia

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. Lipocomb 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. 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 (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná úprava dávky. Liečba Lipocombom sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou dysfunkciou pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo závažnou dysfunkciou pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9), (pozri časti 4.4 a 5.2). Lipocomb je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

Rasa

U pacientov ázijského pôvodu sa pozorovala zvýšená systémová expozícia rosuvastatínu (pozri časti 4.4 a 5.2). Odporúčaná počiatočná dávka rosuvastatínu 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. Lipocomb 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časti 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfizmus

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

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. Lipocomb 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly je u týchto pacientov kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Súbežná liečba

Rosuvastatín je substrátom rôznych transportných proteínov (napr. OATP1B1 a BCRP). Riziko vzniku myopatie (vrátane rabdomyolýzy) narastá, keď sa Lipocomb 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 atazanavirom, lopinavirom, a/alebo tipranavirom, pozri časti 4.4 a 4.5). Vždy, keď je to možné, treba zvážiť použitie alternatívnej liečby a v prípade potreby zvážiť aj dočasné prerušenie liečby Lipocombu. V situáciách, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s Lipocombom, treba dôkladne zvážiť prínosy a riziká súbežnej liečby a úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

Kapsula sa má prehltnúť celá a zapíť vodou.

4.3 Kontraindikácie

Lipocomb je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivá (rosuvastatín, ezetimib) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene, vrátane nevysvetliteľného, pretrvávajúceho zvýšenia sérových transamináz a akéhokoľvek zvýšenia sérových transamináz, ktoré trojnásobne prekračuje hornú hranicu referenčných hodnôt (upper limit of normal, ULN).
- počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ak nepoužívajú primeranú antikoncepciu.
- u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min).
- u pacientov s myopatiou.
- u pacientov súbežne užívajúcich kombináciu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín.
- u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie/rabdomyolýzy. Medzi tieto faktory patrí:
 - hypotyreoidizmus
 - osobná alebo rodinná anamnéza dedičných svalových porúch
 - výskyt svalovej toxicity v minulosti po podaní iných inhibítorov HMG-CoA-reduktázy alebo fibrátov
 - nadmerné požívanie alkoholu
 - stavy, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hodnôt rosuvastatínu
 - ázijskí pacienti
 - súbežné užívanie fibrátov.

(Pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2.)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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 Lipocombom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

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

Účinky na kostrový sval

U pacientov liečených rosuvastatínom vo všetkých dávkach, a najmä v dávkach > 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, napr. myalgia, myopatia a v zriedkavých prípadoch rabdomyolýza. Rovnako ako pri všetkých inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, bol výskyt hlásení prípadov rabdomyolýzy spojenej s používaním rosuvastatínu po uvedení na trh vyšší pri dávke 40 mg.

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

Myasténia gravis, očná myasténia

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

Meranie hladiny kreatínkinázy

Hladiny kreatínkinázy (CK) sa nemajú merať po namáhavom cvičení, alebo ak existuje prijateľná alternatívna príčina zvýšenia CK, pretože to môže skresliť interpretáciu výsledkov.

Ak sú východiskové hodnoty CK signifikantne zvýšené (> 5 × ULN), treba urobiť potvrdzujúce vyšetrenie v priebehu 5 až 7 dní. Ak opakované vyšetrenie potvrdí východiskové hodnoty CK > 5 × ULN, liečba sa nemá začať.

Pred liečbou

Lipocomb, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, treba predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku myopatie/rabdomyolýzy. Medzi takéto faktory patrí:

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

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

Počas liečby

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

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

Klinické skúšania u malého počtu pacientov, ktorí užívali rosuvastatín a súbežnú liečbu, nepreukázali zvýšenie účinkov na kostrový sval. Pozorovala sa však zvýšená incidencia myozitídy a myopatie u pacientov užívajúcich iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy spolu s derivátmi kyseliny fibrovej, vrátane gemfibrozilu, cyklosporínom, kyselinou nikotínovou, azolovými antimykotikami, inhibítormi proteázy a makrolidovými antibiotikami. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, keď sa podáva súbežne s niektorými inhibítormi HMG-CoA-reduktázy. Preto sa neodporúča kombinovať Lipocomb a gemfibrozil. Prínos ďalšej úpravy hladín lipidov súbežným podávaním Lipocombu s fibrátmi alebo niacínom treba dôkladne zvážiť v porovnaní s potenciálnymi rizikami takýchto kombinácií. Užívanie dávky 40 mg súbežne s fibrátmi je kontraindikované (pozri časti 4.5 a 4.8).

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

Kyselina fusidová

Lipocomb 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, sa má liečba statínmi prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov liečených kyselinou fusidovou v kombinácii so statínmi bola hlásená rabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacientov treba upozorniť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opätovne zaviesť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Za výnimočných okolností, kedy je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, nutnosť súbežného podávania Lipocombu a kyseliny fusidovej sa má zvážiť len v individuálnom prípade a pod prísny lekársky dohľadom.

Účinky na pečeň

V kontrolovaných skúšaniach, v ktorých sa pacientom podával ezetimib súbežne so statínom, sa pozorovalo následné zvýšenie transamináz (≥ 3 -krát hornej hranice referenčných hodnôt [ULN]). Odporúča sa urobiť vyšetrenie funkcie pečene pred začatím liečby a 3 mesiace po začatí liečby rosuvastatínom. Liečba rosuvastatínom sa má ukončiť alebo dávkovanie znížiť, ak je hladina sérových transamináz vyššia ako trojnásobok hornej hranice referenčných hodnôt. Výskyt hlásení závažných hepatálnych nežiaducich účinkov (hlavne zvýšené hepatálne transaminázy) pri používaní po uvedení na trh je vyšší pri rosuvastatíne v dávke 40 mg.

U pacientov so sekundárnou hypercholesterolémiou spôsobenou hypotyreoidizmom alebo nefrotickým syndrómom je potrebné vyliečiť základné ochorenie pred začatím liečby Lipocombom. Keďže nie sú známe účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene, použitie Lipocombu sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Účinky na obličky

U pacientov liečených vyššou dávkou rosuvastatínu, najmä 40 mg, sa pri vyšetrení moču diagnostickým prúžkom zistila proteinúria, ktorá mala väčša tubulárny pôvod a vo väčšine prípadov mala prechodný alebo intermitentný charakter. Proteinúria nebola indikátorom akútneho alebo progresívneho ochorenia obličiek (pozri časť 4.8). Výskyt hlásení závažných renálnych nežiaducich účinkov pri používaní po uvedení na trh je vyšší pri dávke 40 mg. Treba zvážiť posúdenie funkcie obličiek (najmenej každé 3 mesiace) počas rutinných kontrol pacientov liečených dávkou 40 mg.

Rasa

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

Inhibítory proteázy

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

Intersticiálna choroba pľúc

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

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) treba sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými usmerneniami.

V štúdií JUPITER sa hlásila celková frekvencia diabetes mellitus 2,8 % po rosuvastatíne a 2,3 % po placebe, väčšinou u pacientov s glykémiou nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l.

Fibráty

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

Antikoagulancia

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

Cyklosporín

Pozri časti 4.3 a 4.5.

Pediatrická populácia

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

Ochorenie pečene a alkohol

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

Lipocomb obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikácie

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

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

V štúdií ôsmich pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10-mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozmedzie 2,3 až 7,9) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou, ktorá dostávala samotný ezetimib v inej štúdií (n = 17). V inej štúdií mal pacient s transplantovanou obličkou a závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorý užíval cyklosporín a inú mnohopočetnú liečbu, 12-násobne vyššiu expozíciu celkového ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolami užívajúcimi samotný ezetimib. V dvojdoberj skríženej štúdií s dvanástimi zdravými jedincami viedlo denné podávanie 20 mg ezetimibu počas 8 dní s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému 15 % nárastu AUC cyklosporínu (rozmedzie 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdiá účinku súbežného podania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov s transplantovanou obličkou sa neuskutočnila.

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká: Súbežné užívanie rosuvastatínu v dávke 40 mg 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). Súbežné podávanie 10 mg rosuvastatínu a kombinovaného lieku pozostávajúceho z dvoch inhibítorov proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) zdravým dobrovoľníkom v rámci farmakokinetickej štúdie bolo spojené s približne trojnásobným zvýšením AUC a sedemnásobným zvýšením C_{max} rosuvastatínu. O súbežnom užívaní rosuvastatínu a niektorých kombinácií inhibítorov proteázy sa môže uvažovať po dôkladnom zvážení úprav dávkovania rosuvastatínu vychádzajúcim z očakávaného zvýšenia v expozícii rosuvastatínu (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5 Tabuľka). Kombinácia nie je vhodná na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávkovania, ak je potrebná, má byť urobená s jednozložkovými liekmi a až po nastavení vhodných dávok možno prejsť na fixnú kombináciu zodpovedajúcich síl.

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

Gemfibrozil a iné hypolipidemiká: Súbežné podávanie rosuvastatínu a gemfibrozilu viedlo k dvojnásobnému zvýšeniu C_{max} a AUC rosuvastatínu (pozri časť 4.4). Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa nepredpokladajú žiadne farmakokineticky relevantné interakcie s fenofibrátom, farmakodynamické interakcie sa však vyskytnúť môžu.

Gemfibrozil, fenofibrát, iné fibráty a niacín (kyselina nikotínová) v dávkach znižujúcich hladinu lipidov (≥ 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: Interakčné štúdie s rosuvastatínom a kyselinou fusidovou sa neuskutočnili. Riziko myopatie vrátane rhabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či už farmakodynamickej alebo farmakokinetickej, alebo oboch) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rhabdomyolýza (vrátane niekoľkých fatálnych prípadov). Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba rosuvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

Ďalšie interakcie

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

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

Erytromycín: Súbežné podávanie rosuvastatínu a erytromycínu viedlo k 20 % poklesu AUC_{0-t} a 30 % poklesu hodnoty C_{max} rosuvastatínu. Táto interakcia môže byť spôsobená zvýšením motility čreva vyvolanej erytromycínom.

Enzymy cytochrómu P450: Výsledky štúdií *in vitro* a *in vivo* ukázali, že rosuvastatín nie je inhibítorom ani induktorom izoenzymov cytochrómu P450. Navyše, rosuvastatín je slabým substrátom pre tieto izoenzymy. Liekové interakcie v súvislosti s metabolizmom sprostredkovaným cytochrómom P450 sa preto neočakávajú. Medzi rosuvastatínom a flukonazolom (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) alebo ketokonazolom (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) sa nepozorovali žiadne klinicky relevantné interakcie. Predklinické štúdie ukázali, že ezetimib neindukuje metabolizmus prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450.

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, u ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

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

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

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

Perorálne kontraceptíva/hormonálna substitučná liečba (HRT): Súbežné podávanie rosuvastatínu a perorálnych kontraceptív viedlo k zvýšeniu AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Tieto zvýšenia hladín v plazme treba vziať do úvahy pri určení dávok perorálneho kontraceptíva. U pacientok užívajúcich súbežne rosuvastatín a HRT nie sú dostupné farmakokinetické údaje, a preto sa nedá vylúčiť,

že môže dôjsť k podobnému účinku. Takáto kombinácia sa však podávala veľkému počtu žien v klinických skúšaní a bola dobre tolerovaná.

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

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

Statíny: Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom.

Iné lieky: Na základe údajov zo špecifických interakčných štúdií sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie medzi rosuvastatínom a digoxínom.

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

Interakcie, ktoré si vyžadujú úpravu dávkovania rosuvastatínu (pozri aj Tabuľku 1 nižšie): Ak je nevyhnutné užívať rosuvastatín súbežne s liekmi, u ktorých je známe, že zvyšujú expozíciu rosuvastatínu, treba upraviť dávkovanie. Ak sa očakáva dvojnásobné alebo vyššie zvýšenie expozície (AUC), treba začať s dávkou rosuvastatínu 5 mg raz denne. Maximálna denná dávka sa má upraviť tak, aby očakávaná expozícia rosuvastatínu neprekročila expozíciu pri dennej dávke 40 mg rosuvastatínu užívaného bez liekov vyvolávajúcich interakcie, napríklad rosuvastatín v dávke 20 mg s gemfibrozilom (1,9-násobné zvýšenie) a rosuvastatín v dávke 10 mg v kombinácii s atazanavirom/ritonavírom (3,1-násobné zvýšenie).

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

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

| 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 ↑ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg, jednorazová dávka | 2,7-násobne ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg | 5 mg, jednorazová dávka | 2,6-násobne ↑ |

| | | |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní | | |
| Teriflunomid | nie je k dispozícii | 2,5-násobne ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní | 10 mg, jednorazová dávka | 2,3-násobne ↑ |
| Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní | 5 mg OD, 7 dní | 2,2-násobne ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní | 20 mg OD, 7 dní | 2,1-násobne ↑ |
| Kapmatinib 400 mg BID | 10 mg, jednorazová dávka | 2,1-násobne ↑ |
| Klopidogrel 300 mg nárazovo, po ktorom nasleduje 75 mg o 24 hodín | 20 mg, jednorazová dávka | 2-násobne ↑ |
| Fostamatinib 100 mg BID | 20 mg, jednorazová dávka | 2-násobne ↑ |
| Menej ako 2-násobné zvýšenie AUC rosuvastatínu | | |
| Dávkovací režim interagujúcich liekov | Dávkovací režim rosuvastatínu | Zmeny v AUC* rosuvastatínu |
| Febuxostát 120 mg OD | 10 mg, jednorazová dávka | 1,9-násobne ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní | 80 mg, jednorazová dávka | 1,9-násobne ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dní | 10 mg, jednorazová dávka | 1,6-násobne ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní | 10 mg OD, 7 dní | 1,5-násobne ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní | 10 mg, jednorazová dávka | 1,4-násobne ↑ |
| Dronedarón 400 mg BID | nie je k dispozícii | 1,4-násobne ↑ |
| Itrakonazol 200 mg OD, 5 dní | 10 mg, jednorazová dávka | 1,4-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 % ↓ |
| Baikalín 50 mg TID, 14 dní | 20 mg, jednorazová dávka | 47 % ↓ |

*Údaje uvedené ako x-násobná zmena predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a podávaním rosuvastatínu samotného.

Údaje uvedené ako % zmena predstavujú % rozdiel v porovnaní s rosuvastatínom samotným.

Zvýšenie je vyjadrené ako „↑“, zníženie ako „↓“.

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

AUC = plocha pod krivkou, OD = raz denne, BID = dvakrát denne, TID = trikrát denne, QID = štyrikrát denne.

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 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.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

Rosuvastatín:

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

Ezetimib:

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

Dojčenie

Rosuvastatín:

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

Ezetimib:

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie pozorované v súvislosti s podávaním rosuvastatínu sú vo všeobecnosti mierne a prechodné. V kontrolovaných klinických skúšaniach menej ako 4 % pacientov liečených rosuvastatínom ukončilo účasť v štúdiu 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 štúdiu 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. Tieto sú známe ako nežiaduce účinky 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 účinkov je usporiadaná nasledovne: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|--|--|--|---|--|---|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | | | trombocytopénia ² | | trombocytopenia ³ |
| Poruchy imunitného systému | | | hypersenzitívne reakcie vrátane angioedému ² | | precitlivosť vrátane vyrážky, urtikárie, anafylaxie a angioedému ³ |
| Poruchy endokrinného systému | diabetes mellitus ^{1, 2} | | | | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | | znížená chuť do jedla ³ | | | |
| Psychické poruchy | | | | | depresia ^{2,3} |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy ^{2,3} , závrat ² | parestézia ³ | | polyneuropatia ² , strata pamäti ² | periférna neuropatia ² , poruchy spánku (vrátane nespavosti a nočnej mory) ² , závrat ³ , myasténia gravis |
| Poruchy oka | | | | | očná myasténia |
| Poruchy ciev | | nával horúčavy ³ , hypertenzia ³ | | | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | | kašeľ ³ | | | kašeľ ² , dyspnoe ^{2,3} |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | zápcha ² , nauzea ² , bolesť brucha ^{2,3} , | dyspepsia ³ , gastroezofageálny reflux ³ , nauzea ³ , sucho | pankreatitída ² | | hnačka ² , pankreatitída ³ , zápcha ³ |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | hnačka ³ , flatulencia ³ | v ústach ³ , gastritída ³ | | | |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | | | zvýšené pečeňové transaminázy ² | žltacka ² , hepatitída ² | hepatitída ³ , cholelitiáza ³ , cholecystitída ³ |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | | pruritus ^{2,3} , vyrážka ^{2,3} , urtikária ^{2,3} | | | Stevensov-Johnsonov syndróm ² , lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) ² , multiformný erytém ³ |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | myalgia ^{2,3} | artralgia ³ , svalové spazmy ³ , bolesť krku ³ , bolesť chrbta ³ , svalová slabosť ³ , bolesť končatiny ³ | myopatia (vrátane myozitídy) ² , rabdomyolýz a ² , syndróm podobný lupusu ² , ruptúra svalu ² | artralgia ² | imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia ² , poruchy šliach, niekedy komplikované ruptúrou ² , myopatia/rabdo- myolýza ³ (pozri časť 4.4) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | | | | hematúria ² | |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | | | | gynekomastia ² | |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | asténia ² , únava ³ | bolesť na hrudi ³ , bolesť ³ , asténia ³ , periférny edém ³ | | | edém ² |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšená ALT a/alebo AST ³ | zvýšená CPK v krvi ³ , zvýšená gamaglutamyl- transferáza ³ , abnormálny test funkcie pečene ³ | | | |

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

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

³ Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom (v monoterapii alebo podávaným súbežne so statínom) alebo pri užívaní samotného ezetimibu alebo ezetimibu so statínom po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov liečených ezetimibom (n = 2 396) a vo vyššej incidencii ako pri placebe (n = 1 159) alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom (n = 11 308) a vo vyššej incidencii ako pri statíne podávanom samostatne (n = 9 361). Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení na trh sa odvodili z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom.

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

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

Účinky na kostrový sval: U pacientov užívajúcich rosuvastatín v akýchkoľvek dávkach, obzvlášť v dávkach > 20 mg, boli hlásené účinky na kostrový sval, 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 × ULN), liečba sa má ukončiť (pozri časť 4.4).

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

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené s niektorými statínmi:

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

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

Laboratórne hodnoty

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

V klinických skúšaní bola CPK > 10 × ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov so samotným ezetimibom oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov s placebom a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorým podávali ezetimib súbežne so statínom oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorým podávali samotný statín.

V porovnaní s príslušným kontrolným ramenom (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nepozoroval nadmerný výskyt myopatie alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

Rosuvastatín: Zvýšenie kreatínkinázy $> 10 \times \text{ULN}$ a svalové symptómy sa pozorovali po cvičení alebo zvýšenej fyzickej aktivite v 52-týždňovom klinickom skúšaní u detí a dospelých častejšie v porovnaní s dospelými. V ostatných ohľadoch bol profil bezpečnosti rosuvastatínu u detí a dospelých podobný s profilom dospelých.

Ezetimib:

Pediatrickí pacienti (vo veku 6 až 17 rokov)

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

V separátnej štúdií zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 248$) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, po sebe) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine s monoterapiou simvastatínom. Zvýšenie CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) sa pozorovalo u 2 % pacientov (2 pacienti) liečených ezetimibom/simvastatínom a u 0 % v skupine s monoterapiou simvastatínom. Neboli hlásené prípady myopatie. Tieto skúšania neboli vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne publikované údaje o predávkovaní rosuvastatínom.

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania s rosuvastatínom.

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 15 zdravým jedincom v dávke 50 mg/deň až po dobu 14 dní alebo 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou v dávke 40 mg/deň až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Po jednorazovej perorálnej dávke 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov sa u týchto zvierat nepozorovala žiadna toxicita.

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

V prípade predávkovania sa majú použiť symptomatické a podporné opatrenia. Treba sledovať funkciu pečene a hladiny kreatínkinázy. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Rosuvastatín

Mechanizmus účinku

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

Rosuvastatín zvyšuje počet LDL receptorov v pečeni na povrchu buniek, čím sa potencuje vychytávanie a katabolizmus LDL a inhibuje sa syntéza VLDL v pečeni, následkom čoho sa znižuje celkový počet častíc VLDL a LDL.

Farmakodynamické účinky

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

Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (typ 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 obyčajne dosiahne do 4 týždňov a potom sa udržuje.

Ezetimib

Mechanizmus účinku

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

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Podávanie ezetimibu so statínom je účinné v znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

Súbežné podávanie rosuvastatínu a ezetimibu

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 % verus 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 každom liečebnom ramene (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 Lipocombom 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 inhibitorov HMG-CoA-reduktázy, do hepatálneho vychytávania rosuvastatínu je zapojený membránový transportér OATP-C. Tento transportér je dôležitý pre elimináciu rosuvastatínu pečťou.

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 s dyslipidémiou (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 štúdiu 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 štúdiu, 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 inhibitorov 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 Lipocombu.

Pediatrická populácia: Dve farmakokinetické štúdie s rosuvastatínom (podávaným vo forme tabliet) u pediatrických pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou vo veku 10 – 17 alebo 6 –

17 rokov (celkom 214 pacientov) preukázali, že expozícia u pediatrických pacientov sa zdá byť porovnateľná alebo nižšia ako u dospelých pacientov. Expozícia rosuvastatínu bola predvídateľná s ohľadom na dávku a čas po dobu 2 rokov.

Ezetimib

Absorpcia: Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a 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 (≥ 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 ≤ 30 ml/min/1,73 m²) 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 mnohopočetnú 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 Lipocomb neodporúča (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia: Farmakokinetika ezetimibu je podobná medzi ≥ 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).

Rosuvastatín: Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Špecifické testy na účinky hERG neboli skúmané. Nežiaduce reakcie 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 jeden rok trvajúcej 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 prenatalný alebo postnatalný 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:

silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (mikrokryštalická celulóza (E 460) a bezvodný koloidný oxid kremičitý (E 551))

bezvodný koloidný oxid kremičitý (E 551)

stearát horečnatý (E 572)
povidón (E 1201)
sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
mikrokryštalická celulóza (E 460)
manitol (E 421)
laurylsíran sodný (E 514)
nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza (E 463)

Obal kapsuly

Viečko: červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E 172), želatína
Telo: želatína, žltý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenia s obsahom 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tvrdých kapsúl v blistroch typu OPA/Al/PVC//Al.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

31/0291/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. septembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024