

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tabletti
Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tabletti
Jokainen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (kalsiumsuolana) ja 10 mg etsetimibiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: jokainen tabletti sisältää 243,89 mg laktoosimonohydraattia ja 0,243 mg natriumia.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tabletti
Jokainen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (kalsiumsuolana) 10 mg etsetimibiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: jokainen tabletti sisältää 238,69 mg laktoosimonohydraattia ja 0,243 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tabletti:
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, litteä, päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”E2” ja toiselle puolelle ”2”. Tabletin halkaisija on 10 mm.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tabletti:
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”E1” ja toiselle puolelle ”1”. Tabletin koko: 15 mm x 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi ruokavalion lisähoitona primaarista hyperkolesterolemiaa sairastaville aikuispotilaille, joiden kolesteroliarvot ovat pysyneet hyvin hallinnassa hoidolla, jossa vaikuttavia aineita on annettu erillisinä valmisteina vastaavat määrät kuin mitä yhdistelmävalmiste sisältää.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm on tarkoitettu pienentämään sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä aikuisilla potilailla, joilla on sepelvaltimotauti ja aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, ja joiden sairaus on pysynyt hyvin hallinnassa hoidolla, jossa vaikuttavia aineita on annettu erillisinä valmisteina vastaavat määrät kuin mitä yhdistelmävalmiste sisältää.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm on tarkoitettu käytettäväksi sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joiden hyperkolesterolemia on pysynyt hyvässä hallinnassa hoidolla, jossa vaikuttavia aineita on annettu erillisinä valmisteina vastaavat määrät kuin mitä suositellussa yhdistelmävalmisteessa on. Potilaiden on noudatettava asianmukaista, lipidiarvoja alentavaa ruokavaliota ennen hoidon aloittamista, ja ruokavaliohoitoa on jatkettava Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoidon aikanakin.

Suositusannos on yksi sopivan vahvuiseksi katsottu tabletti vuorokaudessa. Lääkkeen voi ottaa ruokailuajoista riippumatta. Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm ei sovellu aloitushoidoksi. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein. Kun sopiva annostaso on löytynyt, voidaan erillisistä tableteista siirtyä käyttämään asianmukaista yhdistelmävahvuutta. Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg ja 10 mg/10 mg tabletit eivät sovellu potilaille, jotka tarvitsevat 20 mg:n tai 40 mg:n rosuvastatiiniannoksen.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -tabletit on otettava joko vähintään 2 tuntia ennen sappihappoja sitovan aineen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -valmisteiden turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät potilaat

Yli 70-vuotiaille potilaille suositellaan 5 mg:n rosuvastatiinialoitusannosta (ks. kohta 4.4). Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoitoon. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein. Kun sopiva annostaso on löytynyt, voidaan erillisistä tableteista siirtyä käyttämään asianmukaista yhdistelmävahvuutta.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa

Annosmuutokset eivät ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilaille. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) sairastaville potilaille suositellaan 5 mg:n rosuvastatiinialoitusannosta. Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoitoon. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein.

Rosuvastatiinin käyttö (kaikki annostasot) vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Annostus maksan vajaatoiminnassa

Annosmuutoksiin ei ole tarvetta lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä (Child-Pugh-pisteet 5–6). Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkitystä ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (Child-Pugh-pisteet 7–9) tai vaikea (Child-Pugh-pisteet > 9) maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm on vasta-aiheinen potilaille, joilla on jokin aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

Etninen tausta

Aasialaista alkuperää olevilla potilailla on todettu tavallista suurempaa altistumista rosuvastatiinille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Suositeltu rosuvastatiinin aloitusannos aasialaista alkuperää oleville potilaille on näin ollen 5 mg. Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoitoon. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein.

Geneettinen polymorfismi

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat lisätä altistusta rosuvastatiinille (ks. kohta 5.2). Tällaisia geneettisiä muunnoksia omaaville potilaille suositellaan tavallista pienempää Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -annosta.

Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

Suosittelu rosuvastatiinin aloitusannos potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, on 5 mg (ks. kohta 4.4). Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoitoon. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein.

Muut samanaikaiset hoidot

Rosuvastatiini on usean eri kuljetusproteiinin (esim. OATP1B1 ja BCRP) substraatti. Myopatian riski (rabdomyolyytiriski mukaan lukien) on tavallista suurempi, jos Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka em. kuljetusproteiineihin kohdistuvien vaikutusten kautta saattavat suurentaa rosuvastatiinin pitoisuutta plasmassa (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviirin yhdistelmät atatsanaviirin, lopinaviirin ja/tai tipranaviirin kanssa) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Vaihtoehtoista hoitoa on aina harkittava, jos mahdollista, ja tilapäistä Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoidon keskeyttämistä on tarvittaessa harkittava. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoidon kanssa on välttämätöntä, on samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit arvioitava huolellisesti ja rosuvastatiiniannoksen säätämistä harkittava tarkoin (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Suun kautta.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -tabletit otetaan kerran päivässä; samaan aikaan joka päivä. Lääkkeen voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että tyhjän mahaan. Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kera.

4.3 Vasta-aiheet

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen käyttö on vasta-aiheista:

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttaville aineille (ezetimibi, rosuvastatiini) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- potilaille, joilla on jokin aktiivinen maksasairaus, kuten tuntemattomista syistä pysyvästi koholla olevat seerumin transaminaasiarvot, tai minkä tahansa transaminaasiarvon nousu yli kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan.

- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä olevien naisten hoidossa, mikäli naiset eivät käytä luotettavaa ehkäisyä
- vaikea munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- myopatiaa sairastavien potilaiden hoidossa
- siklosporiinihoitoa saaville potilaille (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luustolihasvaikutukset

Rosuvastatiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu luustolihasvaikutuksia (kuten myalgiaa, myopatiaa ja harvinaisissa tapauksissa rabdomyolyyssia) kaikilla annostasoilla, ja etenkin > 20 mg:n annoksin. Esetimibin tultua kliiniseen käyttöön on myös raportoitu myopatia- ja rabdomyolyyssitapauksia. Rabdomyolyyssia on kuitenkin raportoitu vain hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään ja kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän kohonnut rabdomyolyyysin riski. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu kreatiiniinikinaasiarvon perusteella, on etsetimibin, statiinin tai muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien, rabdomyolyyssiriskiä lisäävien lääkkeiden käyttö heti lopetettava. Kaikkia hoidon aloittavia potilaita on kehoitettava viipymättä ilmoittamaan lääkärilleen selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8).

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Kreatiiniinikinaasin (CK) määrittäminen

Määrittäytuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-pitoisuutta ei saa määrittää liikunnan jälkeen eikä muiden CK-pitoisuuden suurenemista aiheuttavien syiden vaikuttaessa tulokseen. Jos CK-pitoisuus on lähtötilanteessa huomattavasti suurentunut (> 5 x viitealueen yläraja), on pitoisuus tarkistettava 5–7 vuorokauden kuluessa. Hoitoa ei saa aloittaa, jos CK-pitoisuus on tarkistettunakin yli 5 x viitealueen ylärajan.

Vaikeat ihoreaktiot

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja lääkkeen aiheuttamaa yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Potilaille on kerrottava valmisteen määräämisen yhteydessä vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heidän vointiaan on seurattava huolellisesti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeellä ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

Ennen hoitoa

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa rosuvastatiinia potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyyssille mahdollisesti altistavia tekijöitä, kuten:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- perinnöllinen lihassairaus potilaalla tai suvussa
- lihastoksisuus jonkin toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä

- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua (ks. kohta 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Harkittaessa näille potilaille hoitoa sen riskit ja hyödyt on arvioitava tarkoin. Kliininen seuranta on suositeltavaa. Hoitoa ei tule aloittaa, jos CK-pitoisuus on ennen hoitoa huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen ylärajan).

Hoidon aikana

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet huonovointisuuteen tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-pitoisuudet on määritettävä ja heidän hoitonsa on keskeytettävä, jos CK-pitoisuus on huomattavasti koholla (> 5 x viitealueen ylärajan) tai lihasoireet ovat vaikeat ja ne aiheuttavat päivittäistä häiriötä (vaikka CK-arvot olisivatkin < 5 x viitealueen ylärajan). Oireettomilta potilailta ei tarvitse rutiininomaisesti seurata CK-pitoisuutta.

Statiinihoitojen (rosuvastatiini mukaan lukien) aikana tai niiden jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut seerumin kreatiiniinikinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon keskeyttämisestä huolimatta. Kliinisissä tutkimuksissa saadut havainnot pienistä potilasryhmistä eivät viittaa siihen, että luustolihasvaikutukset lisääntyisivät käytettäessä rosuvastatiinia yhdistettynä muuhun lääkehoitoon. Myosiitin ja myopatian esiintyvyyden on kuitenkin havaittu lisääntyvän hoidettaessa potilaita muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä samanaikaisesti fibriniinihapon johdannaisten (mukaan lukien gemfibrotsiili), siklosporiinin, niasiinin, atsolityyppisten sienilääkkeiden, proteaasineistäjien ja makrolidiantibioottien kanssa. Gemfibrotsiilin ja joidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön on todettu lisäävän myopatian riskiä, joten Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavien lipidipitoisuuksien muutosten tuomat hyödyt on arvioitava tarkoin suhteessa yhdistelmähoitoon mahdollisiin riskeihin.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkettä ei saa käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rhabdomyolyyttisestä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

Maksavaikutukset

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa potilaat ovat saaneet etsetimibiä yhdessä statiinin kanssa, on todettu transaminaasiarvojen nousua ≥ 3 x viitealueen ylärajan.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatiinihoito on keskeytettävä tai annosta pienennettävä, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitealueen ylärajan.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnan tai nefroottisen oireyhtymän aiheuttama sekundaarinen hyperkolesterolemia, perussairaus on hoidettava ennen Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoidon aloittamista.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, sillä suurentuneiden etsetimibi-pitoisuuksien vaikutuksia näihin potilaisiin ei tunneta (ks. kohta 5.2).

Munuaisvaikutukset

Potilailta, jotka ovat saaneet suuria rosuvastatiiniannoksia (etenkin 40 mg:n annoksia), on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Proteinuria oli

useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista, eikä proteinurian kehittymisen ole havaittu ennustavan akuuttia eikä progressiivista munuaissairautta (ks. kohta 4.8).

Fusidiinihappo

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkettä ei saa antaa samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihappovalmisteiden kanssa tai 7 päivän kuluessa fusidiinihappohoidon päättymisen jälkeen. Jos systeemistä fusidiinihappohoitoa pidetään välttämättömänä, on statiinihoito lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Fusidiinihappoa ja statiineja samanaikaisesti saaneilla potilailla on raportoitu rabdomyolyytitapauksia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilaita on ohjeistettava hakeutumaan lääkärin hoitoon heti, jos he kokevat lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta. Statiinihoidon voi aloittaa 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta. Poikkeustapauksissa, jolloin pitkäaikainen fusidiinihappohoito on tarpeen (esim. vaikeiden infektioiden hoidossa), on Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -tablettien ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta arvioitava tapauskohtaisesti, ja potilaita on seurattava tarkoin mahdollisen yhteishoidon aikana.

Etninen tausta

Farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaista kuin kaukasialaista alkuperää olevilla henkilöillä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Proteasiin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteasiin estäjiä yhdistettynä ritonaviriiniin. Hoidon valinnassa on huolellisesti harkittava sekä Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen aikaansaaman lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteasiin estäjiä saavilla HIV-potilailla että rosuvastatiinipitoisuuksien suurenemisen riskiä hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteasiin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Yksittäisissä poikkeustapauksissa on joidenkin statiinien käytön yhteydessä raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, erityisesti pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, on statiinihoito lopetettava.

Diabetes mellitus

Tietyt merkit viittaavat siihen, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Statiinien suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6 - 6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että biokemiallisin laboratoriotutkimuksin kansallisten suositusten mukaisesti. JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisuintyyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneilla ja 2,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla, ja sitä ilmeni useimmiten potilailla, joiden paastoverensokeri oli välillä 5,6 - 6,9 mmol/l.

Fibraatit

Etsetimibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu. Jos kolelitiaasia epäillään Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla, on syytä tutkia sappirakko ja keskeyttää kyseinen yhdistelmähoito (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoitoon lisätään Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm, on INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Siklosporiini

Ks. kohdat 4.3 ja 4.5.

Pediatriset potilaat

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu, joten valmisteen käyttöä tämän ikäryhmän potilaille ei suositella.

Maksasairaudet ja alkoholi

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkettä on käytettävä varoen hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät suuria määriä alkoholia ja/tai joilla on tai on ollut jokin maksasairaus.

Laktoosi

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Siklosporiini: Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, rosuvastatiinin kokonaisaltistus (AUC) suureni seitsenkertaiseksi verrattuna pelkällä rosuvastatiinilla todettuun altistukseen terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (ks. kohta 4.3). Lääkeaineiden samanaikainen anto ei vaikuttanut siklosporiinipitoisuuksiin plasmassa.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharmin samanaikainen käyttö siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniansiota, annettiin tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annokset etsetimibiä. Tämä annos johti etsetimibin kokonais-AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseen (vaihteluväli 2,3–7,9) nousuun verrattuna tilanteeseen terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden ryhmässä (n = 17), jolle annettiin etsetimibiä yksinään (eräässä toisessa tutkimuksessa). Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka saivat siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi kokonaisaltistus etsetimibille verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksinään. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä koehenkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg:n kerta-annoksena) kanssa nosti siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli 10 %:n lasku – 51 %:n nousu), verrattuna yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen siklosporiinia. Kontrolloitu tutkimusta samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinia lttistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole suoritettu.

Yhdistelmät, joita ei suositella

Proteaasin estäjät: Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismia ei tarkoin tunneta, voi proteaasin estäjien samanaikainen käyttö rosuvastatiinin kanssa johtaa huomattavaan rosuvastatiinipitoisuuden nousuun (ks. kohdan 4.5 taulukko). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä

tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen (300 mg atatsanaviiriä/100 mg ritonaviiriä) samanaikainen anto suurensi rosuvastatiinin vakaan tilan AUC-arvon noin kolmenkertaiseksi ja C_{max} -arvon noin seitsenkertaiseksi. Rosuvastatiinin ja joidenkin proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 sekä kohdan 4.5 taulukko). Yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoidoksi. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein. Kun sopiva annostaso on löytenyt, voidaan erillisistä tableteista siirtyä käyttämään asianmukaista yhdistelmävahvuutta.

Kuljettajaproteiinien estäjät: Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkkeen samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuden ja myopatariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 sekä kohdan 4.5 taulukko).

Gemfibrotsiili ja muut lipidipitoisuutta alentavat valmisteet:

Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksena rosuvastatiinin C_{max} - ja AUC-arvot nousivat 2-kertaisiksi (ks. kohta 4.4). Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia interaktioita voi kuitenkin esiintyä.

Jos annetaan HMG-CoA-reduktaasin estäjiä samanaikaisesti lipidiarvoja pienentäviä (≥ 1 g/vrk) gemfibrotsiili-, fenofibraatti-, muita fibraatti- tai niasiiniannosten (nikotiinihappoa) kera, tämä lisää myopatian riskiä. Näin käy todennäköisesti siksi, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa.

Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti fenofibraatilla ja etsetimibillä, on lääkärin huomioitava mahdollisen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden riski (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos etsetimibiä ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, ovat sappirakon tutkimukset paikallaan, ja yhdistelmähoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8). Fenofibraatin tai gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö on johtanut kohtalaisesti kohonneeseen etsetimibin kokonaispitoisuuteen (noin 1,5-kertaiseksi ja 1,7-kertaiseksi). Etsetimibin samanaikaista käyttöä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu. Fibraatit voivat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, mikä johtaa kolelitiaasiin. Eläinkokeissa etsetimibi on joissakin tapauksissa lisännyt kolesterolipitoisuutta sappirakon sapessa, mutta tätä ei ole ilmennyt kaikissa eläinlajeissa (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen riskiä ei voida poissulkea.

Fusidiinihappo: Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, vaara voi lisääntyä systeemisen fusidiinihapon ja statiinien yhteiskäytön aikana. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet tätä yhdistelmähoitoa.

Jos hoito systeemisellä fusidiinihapolla on välttämätön, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Ks. myös kohta 4.4.**

Muut yhteisvaikutukset

Antasidit: Annettaessa rosuvastatiinia yhdessä alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidisuspension kanssa rosuvastatiinin pitoisuudet plasmassa laskivat noin 50 %. Vaikutus väheni, kun antasidi otettiin kaksi tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

Antasidien samanaikainen anto todettiin hidastaneen etsetimibin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta etsetimibin hyötyosuuteen. Imeytymisnopeuden hidastumista ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Erytromysiini: Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC_{0-t}-arvoa 20 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 30 %. Tämä saattaa johtua erytromysiinin suolistoon kohdistuvasta prokineettisestä vaikutuksesta.

Sytokromi P450 -entsyymit: *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten mukaan rosuvastatiini ei inhiboi eikä indusoi sytokromi-P450-isoentsyymejä. Rosuvastatiini on lisäksi substraattina heikko näille isoentsyymeille. Näin ollen ei ole odotettavissa, että sytokromi-P450-isoentsyymien välittämiä yhteisvaikutuksia syntyisi. Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole todettu rosuvastatiinin ja flukonatsolin (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) tai ketokonatsolin (CYP2A6:n ja CYP3A4:n estäjä) välillä. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että etsetimibi ei indusoi sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa. Kliinisesti merkityksellisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu etsetimibin ja sytokromi P450 1A2:n, 2D6:n, 2C8:n 2C9:n ja 3A4:n tai N-asetyylitransferaasin vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

K-vitamiiniantagonistit: Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti rosuvastatiinilla saattaa rosuvastatiini, muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikaan suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja olisi seurattava asianmukaisesti.

Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoitoon oli lisätty etsetimibi. Jos Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -lääkitys lisätään varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon, on INR-arvoa seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Tikagrelori: Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin poistumiseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Tarkkaa mekanismia ei tunneta. Joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on kuitenkin johtanut munuaistoiminnan heikkenemiseen, kreatiiniinikinaasiarvon suurenemiseen ja rabdomyolysiin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoidot: Rosuvastatiinin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Tämä tulee ottaa huomioon oraalista ehkäisyvalmistetta valittaessa. Koska ei ole olemassa rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaiseen käyttöön liittyvää farmakokineettistä tietoa, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön saattaisi liittyä samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeryhdistelmää laajasti, ja se on ollut hyvin siedetty.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibillä ei ollut vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

Kolestyramiini: Samanaikaisesti annosteltu kolestyramiini pienensi etsetimibin (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) aika-pitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävän pinta-alan keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää sitä LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

Etsetimibi: Rosuvastatiinin (10 mg) ja etsetimibin (10 mg) samanaikainen käyttö suurensi rosuvastatiinin AUC-arvon 1,2-kertaiseksi hyperkolesterolemiapotilailla (ks. taulukko alla). Rosuvastatiinin ja etsetimibin välistä farmakodynaamista yhteisvaikutusta ja siihen liittyviä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4). Tällaisten tapahtumien riski voi siten suurentua etsetimibin ja rosuvastatiinin yhteiskäytössä. Yhteiskäytössä suositellaan potilaiden asianmukaista seurantaa.

Muut lääkevalmisteet: Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita rosuvastatiinin ja digoksiinin välillä ei ole odotettavissa.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibin samanaikaisella käytöllä ei ole ollut vaikutusta dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, glipitsidin, tolbutamidin tai midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Simetidiinin samanaikaisella käytöllä etsetimibin kanssa ei ollut vaikutusta etsetimibin hyötyosuuteen.

Yhteisvaikutukset, jotka vaativat rosuvastatiiniannoksen säätämistä (ks. lisäksi alla oleva taulukko):

Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiiniannosta on muutettava. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa, jos odotetaan altistuksen (AUC) suurenevan noin kaksinkertaiseksi tai enemmän.

Rosuvastatiinin suurin vuorokausiannos on määriteltävä siten, että odotettu rosuvastatiinialtistus ei ylitä altistusta, jonka tuottaa 40 mg:n rosuvastatiinin vuorokausiannos ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita, esimerkiksi rosuvastatiini 20 mg ja gemfibrotsiili (1,9-kertainen nousu) ja rosuvastatiini 10 mg ja atatsanaviiri/ritonaviiri (3,1-kertainen nousu).

Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; alenevassa järjestyksessä) julkaistuissa kliinisissä tutkimuksissa

<i>Samanaikaisesti käytetty lääket</i>	<i>Rosuvastatiini</i>	<i>Muutos rosuvastatiinin AUC-arvossa*</i>
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk – 200 mg 2 x /vrk, 6 kuukautta	10 mg kerran päivässä, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1- kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg 1 x /vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg 1 x /vrk	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg / paritapreviiri 150 mg / ritonaviiri 100 mg 1 x / vrk / dasabuviiri 2 x /vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑
Gratsopreviiri 200 mg / elbasviiri 50 mg 1 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glesapreviiri 400 mg / pibrentasviiri 120 mg 1 x / vrk, 7 vrk	5 mg 1 x / vrk, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Simepreviiri 150 mg 1 x /vrk, 7 vrk	10 mg, kerta-annos	2,8- kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg kerran päivässä, 7 vrk	2,1- kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2- kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9- kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6- kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg / ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 7 vrk	10 mg kerran päivässä, 7 vrk	1,5- kertainen ↑

Tipranaviiri 500 mg / ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-ertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-ertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-ertainen ↑**
Fosamprenaviiri 700 mg / ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitatsaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg 3 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3 x /vrk, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampisiini 450 mg 1 x /vrk, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4 x /vrk, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20% ↓
Baikaliini 50 mg 3 x /vrk, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47% ↓
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	1,2-ertainen ↑**
<p>*x-ertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos -% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen “↑”, ei muutosta “↔”, pieneneminen “↓”.</p> <p>**Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.</p> <p>Kiinteä yhdistelmävalmiste ei sovellu aloitushoitoon. Hoito on aloitettava (ja mahdolliset annosmuutokset tehtävä) vaikuttavat aineet eri tableteissa sisältävin valmistein. Kun sopiva annostaso on löytynyt, voidaan erillisistä tableteista siirtyä käyttämään asianmukaista yhdistelmävuutta.</p>		

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharmin käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

Raskaus

Rosuvastatiini:

HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibition tuoma riski kehittyvälle sikiölle on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut aineenvaihduntatuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatava näyttö lisääntymistoksisuudesta on niukka (ks. kohta 5.3). Jos Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm-lääkitystä käyttävä nainen tulee raskaaksi, on lääkitys lopetettava heti.

Etsetimibi:

Etsetimibin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tietoa.

Etsetimibillä yksinään tehdyt eläinkokeet eivät ole tuoneet esiin suoria eivätkä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion- ja sikiönkehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Imetys

Rosuvastatiini:

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Ihmisen osalta mahdollisesta erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

Etsetimibi:

Rotilla suoritetut eläinkokeet ovat osoittaneet etsetimibin erittyvän maitoon. Ei tiedetä, erittyykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Etsetimibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa kliinistä tutkimustietoa. Etsetimibillä ei ole ollut vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharmilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tutkimuksia rosuvastatiinin ja/tai etsetimibin vaikutuksista ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Kuljetettaessa ajoneuvoa tai käytettäessä koneita on kuitenkin huomioitava, että huimausta saattaa ilmaantua.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rosuvastatiinin aiheuttamat haittavaikutukset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimukseen osallistumisensa haittatapahtumien vuoksi.

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa etsetimibiä on annettu 10 mg/vrk yksinään 2 396 potilaalle, yhdessä statiinin kanssa 11 308 potilaalle ja yhdessä fenofibraatin kanssa 185 potilaalle. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaismäärä oli samansuuruinen etsetimibin ja lumelääkkeen käytön yhteydessä. Haittavaikutuksista johtunut keskeyttämisprosentti oli myös samansuuruinen etsetimibillä ja lumelääkkeellä.

Saatavana olevan tiedon mukaan 1 200 potilasta on saanut rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää kliinisissä tutkimuksissa. Kirjallisuusraporttien perusteella yleisimmät haittavaikutukset rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää käyttäneillä, hyperkolesterolemiaa sairastaneilla potilailla ovat olleet maksan transaminaasiarvojen suureneminen, ruoansulatuselimistöön liittyvät vaivat sekä lihaskivut. Nämä haittavaikutukset ovat molempien vaikuttavien aineiden tunnettuja haittavaikutuksia. Mahdollista riskiä rosuvastatiinin ja etsetimibin välisten farmakodynaamisten yhteisvaikutusten aiheuttamiin haittavaikutuksiin ei kuitenkaan voida pois sulkea (ks. kohta 5.2).

Haittavaikutustaulukko

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä (MedDRAn luokitus)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
Veri ja imukudos			Trombosytopenia ²		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot mukaan lukien angioedeema ²		
Umpieritys	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu ³			
Psyykkiset häiriöt					Masennus ^{2,5}
Hermosto	Päänsärky ^{2,4} , huimaus ²	Parestesiat ⁴		Polyneuropatia ² , muistinmenety ²	Perifeerinen neuropatia ² , unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet) ² , myasthenia gravis
Silmät					Silmämyastenia
Verisuonisto		Kuumat aallot ³ , hypertensio ³			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä ³			Dyspnea ^{2,5}
Ruoansulatuselimistö	Ummetus ² , pahoinvointi ² , vatsakipu ^{2,3} , ripuli ³ , ilmavaivat ³	Dyspepsia ³ , gastroesofageaalinen refluksitauti ³ , pahoinvointi ³ , kuiva suu ⁴ , gastriitti ⁴	Haimatulehdus ²		
Maksa ja sappi			Suurentuneet maksan transaminaasiarvot ²	Keltaisuus ² , hepatiitti ²	Kolelitaasi ⁵ , kolekystiitti ⁵

Iho ja ihonalainen kudus		Kutina ^{2,4} , ihottuma ^{2,4} , urtikaria ^{2,4}			Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² , erythema multiforme ⁵ , yleis- oireinen eosinofiili- nen oireyhtymä (DRESS)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskivut ^{2,4}	Nivelkivut ³ , lihasspasmit ³ , niskakipu ³ , selkäkipu ⁴ , lihasheikkous ⁴ , raajakivut ⁴	Myopatia (mukaan lukien myosiitti) ² , rabdomyolyyysi ² , lupuksen kaltainen oireyhtymä ² , lihasrepeämät ²		Immuuni- välitteinen nekrotisoiva myopatia ² , jännevaivat, joiden komplikaatio- na joskus repeämä ²
Munuaiset ja virtsatiet				Verivirtsaisuus ²	
Sukupuolielimet ja rinnat				Gynekomastia ²	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus ² , uupumus ³	Rintakivut ³ , kipu ³ , voimattomuus ⁴ , perifeerinen turvotus ⁴			
Tutkimukset	Kohonneet ALAT- ja/tai ASAT-arvot ⁴	Kohonnut kreatiinifosfo- kinaasipitoisuus ³ , kohonnut gamma-gluta- myylitrans- feraasiarvo ³ , normaalista poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ³			

¹ Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista rosuvastatiinihoitoon liittyvistä riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, aiemmin todettu korkea verenpaine).

² Rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuun ja laajasta markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta peräisin olevaan dataan.

³ Etsetimibimonoterapiassa. Haittavaikutukset on havaittu etsetimibihoitoa saaneilla potilailla (n = 2 396) suuremmalla esiintyvyydellä kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (n = 1 159).

⁴ Etsetimibin ja statiinin yhteiskäytössä. Haittavaikutukset on havaittu etsetimibiä ja statiinia saaneilla potilailla (n = 11 308) ja suuremmalla esiintyvyydellä kuin pelkkää statiinia saaneilla potilailla (n = 9 361).

⁵ Etsetimibin markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut lisähaittavaikutukset. Koska nämä haittavaikutustiedot ovat peräisin spontaaniraportoinnista, niiden todellista esiintyvyyttä ei tunneta eikä voida arvioida.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- Seksuaaliset toimintahäiriöt
- Poikkeustapauksina interstitiaalista keuhkosairautta, etenkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, haittavaikutusten ilmaantuvuus on usein suhteessa annoksen suuruuteen.

Munuaisvaikutukset: Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteiuriaa, joka on osoittautunut pääasiassa tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana semikvantitatiivisesti arvioituna liuskatestin arvosta 0 tai ”juuri havaittavissa”, arvoon ”++” tai yli, ja 40 mg:n annoksella noin 3 %:lla. Vastaava muutos arvoon ”+” oli vähäisenä todettavissa 20 mg:n annoksella. Proteiinin määrä virtsassa pienenee ja katoaa yleensä spontaanisti hoitoa jatkettaessa. Kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut tiedot eivät ole osoittaneet syy-yhteyttä proteiurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä. Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla. Kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintyvyys on pieni.

Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset: Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien myosiitti) ja harvoin rhabdomyolyyysiä, johon on toisinaan liittynyt akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu rosuvastatiinihoitoa saavilla potilailla kaikilla annostasoilla, ja etenkin yli 20 mg:n annoksilla.

Annoksesta riippuvaa CK-pitoisuuden nousua on myös havaittu rosuvastatiinia saavilla potilailla. Useimmiten tapaukset ovat olleet lieviä, oireettomia ja ohimeneviä. Jos CK-pitoisuus suurenee (> 5 kertaa viitealueen ylärajan), on hoito syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

Maksaan kohdistuvat vaikutukset: Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä, on pienellä määrällä rosuvastatiinia käyttäneillä potilailla todettu seerumin transaminaasiarvojen annoksesta riippuvaa suurenemista. Tapaukset ovat enimmäkseen olleet lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Rhabdomyolyyysiä sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmiten 40 mg:n rosuvastatiiniannoksella.

Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti merkittävää seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (ALAT ja/tai ASAT ≥ 3 x viitearvojen ylärajan, peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja lumelääkkeen (0,3 %) käytön yhteydessä. Yhdistelmähoitotutkimuksissa näitä esiintyi 1,3 %:lla etsetimibin ja statiinin yhdistelmää ja 0,4 %:lla pelkkää statiinia saaneista potilaista. Nämä muutokset olivat yleensä oireettomia eikä niihin liittynyt kolestaasia, ja arvot palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoitoa jatkettaessa (ks. kohta 4.4.).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu kreatiinkinaasiarvoja (CK), jotka olivat > 10 x viitearvojen ylärajan 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään; 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat lumelääkettä; 1 potilaalla 917:sta (0,1 %), jotka saivat etsetimibiä ja statiinia yhdessä; ja 4 potilaalla 929:stä (0,4 %), jotka saivat statiinia yksinään. Etsetimibiin ei liittynyt enempää myopatiaa

tai rابدomyolyysia kuin asianmukaisiin vertailuhoitoihin (lumelääkettä tai statiinia yksinään) (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.1).

Rosuvastatiini:

Kreatiinikinaasiarvojen nousua > 10 x viitealueen ylärajan ja liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeisiä lihasoireita havaittiin useammin 52 viikkoa kestäneessä lasten ja nuorten kliinisessä tutkimuksessa verrattuna aikuisiin. Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Etsetimibi:

Pediatriset potilaat (6–17-vuotiaat):

Tutkimuksessa, johon osallistui heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatrisia (6–10-vuotiaita) potilaita ($n = 138$), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (≥ 3 x viitealueen ylärajan (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 %:lla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiinikinaasiarvoja (≥ 10 x ULN) ei todettu. Yhtään myopatiatapausta ei myöskään raportoitu.

Erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia nuoria (10–17-vuotiaita) potilaita ($n = 248$), suurentuneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja (≥ 3 x viitealueen ylärajan (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 3 %:lla (4 potilaalla) etsetimibiä/simvastatiinia saaneista ja 2 %:lla (2 potilaalla) pelkkää simvastatiinia saaneista potilaista. Kohonneiden kreatiinikinaasiarvojen (≥ 10 x ULN) osalta vastaavat luvut olivat 2 % (2 potilasta) ja 0 %. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu. Nämä tutkimukset eivät soveltuneet lääkkeiden harvinaisten haittavaikutusten arviointiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-/haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivu: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Rosuvastatiinin yliannostustapauksia ei ole julkaistu kirjallisuudessa.

Ei ole spesifistä hoitoa, jos potilas on ottanut yliannoksen.

Etsetimibi oli yleensä hyvin siedetty, kun sitä annettiin kliinisissä tutkimuksissa 15 terveelle koehenkilölle 50 mg/vrk enintään 14 vuorokauden ajan tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle 40 mg/vrk enintään 56 vuorokauden ajan. Eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia, kun etsetimibiä annettiin kerta-annoksina suun kautta rotille ja hiirille 5 000 mg/kg ja koirille 3 000 mg/kg.

Muutamia yliannostustapauksia etsetimibillä on raportoitu, mutta useimpiin niistä ei liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät ole olleet vakavia.

Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Maksan toimintaa ja kreatiinifosfokinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä tuskin on apua.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet; HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet

ATC-koodi: C10BA06

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm on rasva-arvoja alentava lääke, joka selektiivisesti estää kolesterolin ja kolesterolin kaltaisten kasvisterolien imeytymistä suolistosta sekä estää endogeenistä kolesterolisynteesiä.

Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumista kolesteroliprekursori mevalonaatiksi ja on myös reaktionopeutta määräävä entsyymi. Rosuvastatiinin ensisijainen vaikutuspaikka on maksa, joka on kolesterolipitoisuuden pienemiseen pyrittäessä lääkehoidon keskeinen kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksasolujen pinnalla olevien LDL-reseptoreiden määrää, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja kataboliaa ja estää VLDL:n muodostumista maksassa. Näin VLDL- ja LDLpartikkeleiden kokonaismäärä pienenee.

Etsetimibi

Etsetimibi kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin ja kolesterolin kaltaisten kasvisterolien imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on tehokas suun kautta annettuna, ja sen vaikutusmekanismi poikkeaa muiden kolesterolia alentavien lääkeaineryhmien (esim. statiinien, sappihappoja sitovien aineiden [resiinien], fibraattijohdosten ja kasvistanolien) vaikutusmekanismeista. Etsetimibin vaikutuskohde molekyylitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1 Like 1(NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Rosuvastatiini

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesterolin-, kokonaiskolesterolin- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös ApoB:n, ei-HDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 1). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL/HDL, kokonaiskolesterolin/HDL sekä muu kuin HDL kolesterolin/HDL ja ApoB/ApoA-I.

Taulukko 1: Annosvaste primaarista (tyypin IIa ja IIb) hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)

Annos	n	LDL-kolesterolin	Kokonaiskolesterolin	HDL-kolesterolin	TG	Ei-HDL-kolesterolin	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	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

Terapeuttinen vaste saavutetaan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja 90 % maksimivasteesta saavutetaan kahdessa viikossa. Maksimivaste saavutetaan yleensä neljässä viikossa, jonka jälkeen vaste säilyy.

Etsetimibi

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan. Statiinit vähentävät puolestaan kolesterolin synteesiä maksassa, ja yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % lumelääkkeeseen verrattuna.

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on selvitetty prekliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksissa etsetimibi esti ¹⁴C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Rosuvastatiinin ja etsetimibin samanaikainen annostelu

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiiovaskulaarinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannolliset kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuksiin, ja kääntäen verrannolliset HDL-kolesterolipitoisuuteen.

Etsetimibi yhdessä statiinin kanssa pienentää tehokkaasti sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joiden anamneesissa on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

Kliininen teho ja turvallisuus

Primaarinen hyperkolesterolemia

Kuusi viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmin toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin tehoa ja turvallisuutta, kun etsetimibi (10 mg) lisättiin vakiintuneeseen rosuvastatiinihoitoon verrattuna rosuvastatiiniannoksen lisäämiseen 5 mg:sta 10 mg:aan tai 10 mg:sta 20 mg:aan (n = 440). Yhdistetyt tiedot osoittivat etsetimibin laskeneen LDL-kolesterolipitoisuutta 21 %, kun tämä lääke lisättiin vakiintuneeseen 5 mg:n ja 10 mg:n rosuvastatiinihoitoon. Sitä vastoin rosuvastatiiniannoksen kaksinkertaistaminen 10 mg:aan tai 20 mg:aan laski LDL-kolesterolipitoisuutta 5,7 % (ryhmien välinen ero: 15,2 %; p < 0,001). Erikseen tarkasteltuna, etsetimibi yhdistettynä 5 mg:n rosuvastatiinihoitoon laski LDL-kolesterolia enemmän kuin 10 mg rosuvastatiinia (12,3 %:n ero; p < 0,001) ja etsetimibi yhdistettynä 10 mg:n rosuvastatiinihoitoon laski LDL-kolesterolia enemmän kuin 20 mg rosuvastatiinia (17,5 %:n ero; p < 0,001).

Kuusi viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa tutkimuksessa selvitettiin rosuvastatiinin 40 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta, kun lääke annettiin yksinään tai yhdistettynä 10 mg:aan etsetimibiä suuren sepelvaltimotautiriskin omaaville potilaille (n = 469). Merkittävästi useampi rosuvastatiini/etsetimibi-hoitoa saanut potilas saavutti ATP III LDL-kolesterolitavoitteensa (< 2,6 mmol/l) verrattuna pelkkää rosuvastatiinia saaneisiin potilaisiin (94,0 % vs. 79,1 %; p < 0,001). 40 mg:n rosuvastatiiniannokset kohensivat tehokkaasti näiden korkean riskin omaavien potilaiden ateroogeenista lipidiprofiilia.

Satunnaistetussa, avoimessa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa selvitettiin LDL-kolesterolipitoisuuden laskut kussakin seuraavassa hoitoryhmässä: 10 mg rosuvastatiinia yhdessä 10 mg:n etsetimibihoidon kanssa; 20 mg rosuvastatiinia yhdessä 10 mg etsetimibihoidon kanssa, 40 mg simvastatiinia yhdessä 10 mg:n etsetimibihoidon kanssa, 80 mg simvastatiinia yhdessä 10 mg:n etsetimibihoidon kanssa. Pitoisuuden lasku lähtötasosta oli 59,7 % pienä rosuvastatiiniannosta saaneiden ryhmässä, mikä oli merkittävästi parempi tulos kuin pienä simvastatiiniannosta saaneilla potilailla (55,2 %) (p < 0,05). Suurempaa rosuvastatiiniannosta käsittävä yhdistelmähoito vähensi LDL-kolesterolipitoisuutta 63,5 %; verrattuna 57,4 %:n laskuun suurempaa simvastatiiniannosta käsittäneeseen yhdistelmähoitoon (p < 0,001).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset rosuvastatiinia ja etsetimibiä sisältävien viitelääkevalmisteiden käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien osalta kohonneiden kolesteroliarvojen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmähoito

10 mg:n rosuvastatiiniannosten samanaikainen käyttö 10 mg:n etsetimibiannosten kanssa on johtanut rosuvastatiinin AUC:n 1,2-kertaiseen nousuun hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla.

Farmakodynaamisten yhteisvaikutusten (haittavaikutusten muodossa) mahdollisuutta rosuvastatiinin ja etsetimibin välillä ei voida pois sulkea.

Rosuvastatiini

Imeytyminen: Rosuvastatiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tunnissa tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 20 %.

Jakautuminen: Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 litraa. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

Biotransformaatio: Rosuvastatiini metaboloituu vain vähän (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa rosuvastatiini osoittautui heikoksi sytokromi P450 -järjestelmän isoentsyymien substraatiksi, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat vähäisemmät. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylimetaboliitin aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimetaboliittin katsotaan olevan kliinisesti inaktiivinen. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiitioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

Eliminaatio: Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana (tästä osa on imeytynyt ja osa imeytymättä), ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät, myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-membraanikuljettajaproteiinin välityksellä. Tällä kuljettajaproteiinilla on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatiossa maksassa.

Lineaarisuus: Rosuvastatiinipitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokineetiikka ei muutu toistuvasti, päivittäin otettujen annosten myötä.

Erityispotilasryhmät

Ikä ja sukupuoli: Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokineetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, oli samanlainen kuin aikuisilla vapaaehtoisilla koehenkilöillä (ks. ”Pediatriset potilaat” alla).

Etninen tausta: Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja C_{max} -arvojen mediaanit ovat noin kaksinkertaiset verrattuna kaukasialaisilta mitattuihin arvoihin; aasialais-intialaisilla potilailla AUC- ja C_{max} -arvojen mediaanit kohoavat noin 1,3-kertaisiksi.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoihoisten ja tummaihoisten farmakokineetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ilmeni, että lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai sen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiniinipuhdistuma oli < 30 ml/min) rosuvastatiinipitoisuus plasmassa kolminkertaistui ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus yhdeksänkertaistui terveisiin vapaaehtoisiin tutkittaviin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Maksan vajaatoiminta: Kun tutkittiin potilaita, joilla oli eriasteisesti heikentynyt maksan toiminta, ei rosuvastatiinin pitoisuuksissa todettu muutosta potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat ≤ 7 . Kahdella potilaalla, joiden Child-Pugh-pisteet olivat 8 ja 9, systeeminen altistus kuitenkin suureni vähintään kaksinkertaiseksi verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh-pisteet olivat pienemmät. Käytöstä potilailla, joiden Child-Pugh-pisteet ovat yli 9, ei ole kokemusta.

Geneettinen polymorfismi: OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien (mukaan lukien rosuvastatiini) soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1 (OATP1B1)- ja/tai ABCG2 (BCRP) -polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA-polymorfismeihin liittyy suurempi rosuvastatiinialtistus (AUC) kuin SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC -genotyyppeihin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiinomaaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm -annosta.

Pediatriset potilaat: Kahdessa (tableteilla suoritettussa) rosuvastatiinilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, joista toiseen osallistui 10-17-vuotiaita ja toiseen 6-17-vuotiaita heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatrisia potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitettiin, että pediatriin potilaisiin kohdistuva altistus näyttäisi olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden jakson aikana.

Etsetimibi

Imeytyminen: Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta annettaessa ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin huippupitoisuus 4–12 tunnissa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, sillä valmiste on lähes täysin liukenematon vesipitoisiin injektionesteisiin. Samanaikaisesti nautittu (rasvapitoinen tai rasvaton) ruoka ei vaikuta suun kautta otetun etsetimibin hyötyosuuteen. Etsetimibin voi ottaa sekä aterian yhteydessä että tyhjän mahaan.

Jakautuminen: Etsetimibi sitoutuu 99,7-prosenttisesti ja etsetimibiglukuronidi 88 - 92-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio: Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation (II. vaiheen reaktio) kautta ja erittyy sen jälkeen sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on todettu hyvin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I. vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa tavatut lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet, ja etsetimibin osuus on noin 10 – 20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus noin 80 - 90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja viitteitä merkittävästä enterohepaattisesta kiertokulusta on havaittu. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

Eliminaatio: Koehenkilöille suun kautta annetun ^{14}C -etsetimibiannoksen (20 mg) jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuus vastasi noin 93 %:sta plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ulosteseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavaa radioaktiivisuutta.

Erityisryhmät

Ikä ja sukupuoli: Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa nousee iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suuremmaksi kuin nuorilla (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat olleet vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa. Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi (noin 20 %) kuin miehillä. LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibihoitoa saaneilla miehillä ja naisilla vertailukelpoiset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta: Kun etsetimibiä annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (n = 8; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m²), etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli noin 1,5-kertainen terveisiin koehenkilöihin (n = 9) verrattuna. Tätä tulosta ei pidetä kliinisesti merkitsevänä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhdellä tämän tutkimuksen potilaalla (munuaisensiirron saanut potilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi normaalipitoisuuteen nähden.

Maksan vajaatoiminta: Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla 5 tai 6) sairastavilla potilailla noin 1,7-kertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla 7 - 9) sairastaville potilaille tehdyssä 14 päivän moniannostutkimuksessa (10 mg/vrk) etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC (keskiarvo) oli ensimmäisenä ja neljäntenätoista tutkimuspäivänä noin 4-kertainen terveiden koehenkilöiden vastaavaan arvoon verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaita hoidettaessa. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibipitoisuus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pughin asteikolla > 9) sairastaviin potilaisiin, etsetimibiä ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat: Etsetimibin farmakokinetiikka on samanlainen vähintään 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole olemassa farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH- ja HeFH potilaat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisuuksia. Jotkut näistä vaikutuksista olivat voimakkaampia kuin pelkän statiinilääkityksen aikana. Tämän katsotaan johtuvan yhdistelmähoidoon liittyvistä farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa ei esiintynyt tällaisia yhteisvaikutuksia. Myopatioita esiintyi rotilla vain annostasoilla, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2 000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo). *In vivo*- ja *in vitro* -tutkimuksissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu genotoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiiviset. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaneilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä).

Rosuvastatiini: Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisiä annoksia vastaavilla annostasoilla esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset toistuvan altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä pienemmässä määrin koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. Lisääntymistoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen väheni annoksilla, jotka olivat emoilte toksisia ja ylittivät hoitoannokset moninkertaisesti.

Etsetimibi: Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittelevissä eläinkokeissa ei identifioitu yhtäkään toksisten vaikutusten kohde-elintä. Koirilla, jotka saivat etsetimibiä ($\geq 0,03$ mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapen kolesterolipitoisuus nousi 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibiä enintään 300 mg/kg/vrk, ei kuitenkaan havaittu normaalia runsaampaa sappikivien muodostumista eikä muita hepatobiliaarisia vaikutuksia. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää sappikivien muodostumisen riskiä ei voida pois sulkea. Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiilitettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaneille, eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi

tiineiden rottien ja kanien istukan, kun sitä annettiin toistuvina 1 000 mg/kg/vrk:n annoksina. Ezetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
krospovidoni, tyyppi A
povidoni K-30
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

10, 28, 30, 84, 90, 98 ja 100 tablettia läpipainopakkauksissa (PA/Al/PVC // Al).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg: 36977
Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg: 36978

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.8..2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tablett
Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tablett
Varje tablett innehåller 5 mg rosuvastatin (som kalciumsalt) och 10 mg ezetimib.

Hjälpämnen med känd effekt: varje tablett innehåller laktosmonohydrat 243,89 mg och natrium 0,243 mg.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tablett
Varje tablett innehåller 10 mg rosuvastatin (som kalciumsalt) och 10 mg ezetimib.

Hjälpämnen med känd effekt: varje tablett innehåller laktosmonohydrat 238,69 mg och natrium 0,243 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg tablett:
Vit eller naturvit, rund, platt tablett utan dragering. Försedd med ingraveringen E2 på den ena sidan och 2 på den andra sidan. Diameter: 10 mm

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg tablett:
Vit eller naturvit, oval, bikonvex tablett utan dragering. Försedd med ingraveringen E1 på den ena sidan och 1 på den andra sidan. Tablettstorlek: 15 mm x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär hyperkolesterolemi

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är indicerat som tilläggsterapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi som är adekvat kontrollerade med läkemedlets bägge komponenter, då dessa administreras i form av skilda preparat och med samma doser som i någon av styrkorna av detta kombinationsläkemedel.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är indicerat för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter med kranskärslsjukdom som har akut koronarsyndrom (AKS) i sjukdomshistorien och vars tillstånd är adekvat kontrollerat med läkemedlets bägge komponenter då dessa administreras i form av skilda preparat och med samma doser som i någon av styrkorna av detta kombinationsläkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är indicerat för behandling av vuxna patienter vars hyperkolesterolemi är adekvat kontrollerad då läkemedlets bägge komponenter administreras i form av skilda preparat, men med samma doser som i någon av styrkorna av detta kombinationsläkemedel. Patienten bör stå på lämplig lipidsänkande diet och fortsätta följa denna diet under behandlingen med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm.

Rekommenderad daglig dos är en tablett av ordinerad styrka; antingen i samband med måltid eller på tom mage.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm lämpar sig inte som initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig. Då lämpliga doser uppnåtts, kan man byta till det alternativ av detta kombinationsläkemedel som motsvarar styrkorna för de tidigare använda separata preparaten. Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg och 10 mg/10 mg lämpar sig inte för patienter som behöver 20 mg eller 40 mg rosuvastatin.

Dosering av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm bör ske antingen ≥ 2 timmar innan eller ≥ 4 timmar efter administrering av en gallsyrabindare.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm för barn yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre patienter

En startdos på 5 mg rosuvastatin rekommenderas för äldre patienter över 70 år (se avsnitt 4.4). Detta kombinationsläkemedel lämpar sig inte för initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig. Då lämpliga doser uppnåtts, kan man byta till det alternativ av detta kombinationsläkemedel som motsvarar styrkorna för de tidigare använda separata preparaten.

Dosering i samband med nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Rekommenderad startdos av rosuvastatin är 5 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min). Detta kombinationsläkemedel lämpar sig inte som initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig.

Samtliga doser av rosuvastatin är kontraindicerade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Dosering i samband med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 till 6).

Behandling med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm rekommenderas inte till patienter med måttligt (Child-Pugh skala 7 till 9) eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är kontraindicerat för patienter med någon aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Etniskt ursprung

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos asiater (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Rekommenderad startdos är 5 mg rosuvastatin för patienter av asiatiskt ursprung. Detta kombinationsläkemedel lämpar sig inte för initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig.

Genetiska polymorfismer

Vissa typer av genetiska polymorfismer är kända för att leda till ökad rosuvastatinexponering (se avsnitt 5.2). För patienter som man vet har sådana specifika typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm.

Dosering till patienter predisponerade för myopati

Hos patienter som är predisponerade för myopati, är den rekommenderade startdosen av rosuvastatin 5 mg (se avsnitt 4.4). Detta kombinationsläkemedel lämpar sig inte för initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig.

Annan samtidig behandling

Rosuvastatin är ett substrat för olika transportproteiner (t.ex. OATP1B1 och BCRP). Risken för myopati (inklusive rabdomyolys) ökar när rosuvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av rosuvastatin på grund av interaktioner med dessa transportproteiner (t.ex. ciklosporin och vissa proteashämmare inklusive kombinationer av ritonavir med atazanavir, lopinavir och/eller tipranavir; se avsnitt 4.4 och 4.5).

När det är möjligt bör alternativa läkemedel övervägas och, om det behövs, bör man överväga att tillfälligt avbryta behandling med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är oundviklig, bör nyttan och risken av en samtidig behandling med, och dosjusteringar av, rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Oral användning.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm tablettorna ska tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag. Tablettorna kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage. Tablettorna ska sväljas hela tillsammans med vatten.

4.3 Kontraindikationer

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är kontraindicerat:

- hos patienter med överkänslighet mot de aktiva substanserna (ezetimib, rosuvastatin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- hos patienter med aktiv leversjukdom, inklusive oförklarade, bestående förhöjda transaminasvärden i serum eller förhöjningar på mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärden.
- under graviditet och amning, samt hos fertila kvinnor som inte använder sakenliga preventivmetoder.
- hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- hos patienter med myopati.
- hos patienter som samtidigt använder ciklosporin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

4.4 Varningar och försiktighet

Skelettmuskeleffekter

Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati samt i sällsynta fall rabdomyolys har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

Fall av myopati och rabdomyolys har rapporterats med ezetimib efter marknadsintroduktion. Rabdomyolys har emellertid endast rapporterats i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som monoterapi och i mycket sällsynta fall då ezetimib givits som tillägg till andra preparat som är kända för att vara förenade med en förhöjd risk för rabdomyolys. Om myopati misstänks på basen av muskelsymtom eller bekräftas på basen av kreatinkinasnivå, ska användningen av ezetimib, alla eventuella statiner och andra läkemedel förknippade med en ökad risk för rabdomyolys som patienten använder, genast avslutas. Alla patienter som påbörjar denna läkemedelsbehandling ska instrueras att omedelbart rapportera eventuella oförklarliga muskelsmärter, muskelömheter eller -svaghet till sin läkare (se avsnitt 4.8).

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Mätning av kreatinkinasa (CK)

Mätning av CK bör inte utföras efter ansträngande träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka bedömningen av resultatet.

Om CK är markant förhöjt (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör ett nytt prov tas inom 5 - 7 dagar. Om detta prov bekräftar ett CK-värde på > 5 gånger övre gränsen för normalvärdet bör behandling inte påbörjas.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats med rosuvastatin. Vid receptets utskrivning bör patienterna informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och följas noggrant. Om tecken och symtom som tyder på denna reaktion uppträder bör Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas. Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm, får behandling med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm inte startas hos denna patient.

Innan behandling

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm bör, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys. Sådana faktorer är exempelvis:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- tidigare muskelsjukdom eller sådan ärftlig sjukdom inom den närmaste släkten
- tidigare muskeltoxicitet vid behandling med annan HMG-CoA-reduktashämmare eller med fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

Hos dessa patienter ska en bedömning av nyttan med behandlingen ställas mot eventuella risker, och klinisk uppföljning rekommenderas. Om CK är markant förhöjt (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) vid baseline bör behandling inte påbörjas.

Under behandlingen

Patienterna ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelsmärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om dessa är associerade med sjukdomskänsla eller feber. Kreatinkinaset (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är svåra och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet < 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter.

Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinasa i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling. I kliniska studier på rosuvastatin har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med rosuvastatin och andra läkemedel. En ökad incidens av myositis och myopati har dock setts för patienter som erhållit andra HMG-CoA-reduktashämmare tillsammans med fibrater inklusive gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyra, antimykotika (azolderivat), proteashämmare och makrolidantibiotika. Gemfibrozil ökar risken för myopati när det ges samtidigt med vissa HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med ytterligare förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm och fibrater eller niacin ska noggrant vägas mot den potentiella risken.

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm ska inte användas till patienter med allvarliga akuta tillstånd som tyder på myopati eller medför ökad risk för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotension, större operation, trauma, allvarlig metabolisk-, endokrin- eller elektrolyttrubbning eller vid risk för okontrollerade krampanfall).

Leverpåverkan

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med en statin, har på varandra följande förhöjda nivåer av transaminas (≥ 3 gånger den övre normalgränsen) observerats.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med rosuvastatin påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar på mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyroidism eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi med Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm påbörjas. Då effekterna av ökad exponering av ezetimib hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion inte är kända, rekommenderas inte Ezetimib/Rosuvastatin ratiopharm till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Njurpåverkan

Hos patienter som behandlats med högre doser av rosuvastatin, framför allt 40 mg, har proteinuri påvisats med urinsticka. Proteinurin har huvudsakligen varit tubulär och övergående eller intermittent, och inte prediktiv för akut eller progressiv njursjukdom (se avsnitt 4.8).

Fusidinsyra

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm får inte administreras samtidigt som systemiska preparat med fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska en eventuell statinbehandling avbrytas för hela den tid behandlingen med fusidinsyran pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med någon statin (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådås att omedelbart söka läkare vid symtom på muskelsvaghet, -smärta eller -ömhät.

Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

Etniskt ursprung

Farmakokinetiska studier har visat en ökad exponering hos asiater jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Proteashämmare

Ökad systemisk exponering för rosuvastatin har observerats hos patienter som fått rosuvastatin samtidigt som olika proteashämmare i kombination med ritonavir. Såväl fördelen med lipidsänkning genom användning av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm hos HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av rosuvastatindosen hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt i samband med långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, icke-produktiv hosta och en försämring av det allmänna hälsotillståndet (trötthet, viktneigång och feber). Om man misstänker att en patient utvecklat interstitiell lungsjukdom, ska statinbehandlingen sättas ut.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statinernas förmåga att minska den vaskulära risken, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella föreskrifter. I JUPITER-studien var den rapporterade frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % för rosuvastatin och 2,3 % för placebo, främst hos patienter med fasteglukos på 5,6 till 6,9 mmol/l.

Fibrater

Säkerheten och effekten för ezetimib givet tillsammans med fibrater är inte fastställd. Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med Ezetimib/Rosuvastatin ratiopharm och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras, och denna behandling utsätts (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Antikoagulantia

Om Ezetimib/Rosuvastatin ratiopharm ges under pågående behandling med warfarin, någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör INR (International Normalised Ratio) följas noga (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin

Se avsnitt 4.3 och 4.5.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn under 18 år har ännu inte fastställts, och därför rekommenderas detta läkemedel inte för denna åldersgrupp.

Leversjukdom och alkohol

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm ska användas med försiktighet hos patienter med stort alkoholintag och/eller med leversjukdom i anamnesen.

Laktos

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin sågs i genomsnitt en 7-faldig ökning av AUC för rosuvastatin jämfört med vad som observerats hos friska frivilliga (se avsnitt 4.3). En samtidig behandling med rosuvastatin och ciklosporin påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

Ett samtidigt bruk av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm och ciklosporin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). I en studie med åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance > 50 ml/min och en fast dos ciklosporin, resulterade en engångsdos av ezetimib på 10 mg i en förhöjning av AUC-medelvärde för total ezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en frisk kontrollgrupp, som enbart fick ezetimib i samband med en annan studie (n = 17). I en annan studie uppvisade en njurtransplanterad patient med kraftigt nedsatt njurfunktion som använde ciklosporin och flera andra läkemedel en 12 gånger högre totalexponering för ezetimib jämfört med samtidiga kontroller som fick enbart ezetimib. I en cross-over studie med två behandlingsperioder fick tolv friska försökspersoner ezetimib 20 mg dagligen i 8 dagar och en enkeldos om 100 mg ciklosporin dag 7. Detta resulterade i en genomsnittlig ökning på 15 % (spridningen var från en minskning på 10 % till en ökning på 51 %) för ciklosporins AUC jämfört med läget då enbart en

100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplantationspatienter har inte utförts.

Kombinationer som inte rekommenderas

Proteashämmare: Även om den exakta mekanismen för interaktion är okänd, kan samtidig användning av proteashämmare starkt öka exponeringen av rosuvastatin (se tabellen i avsnitt 4.5). I en farmakokinetisk studie på friska frivilliga, visade till exempel samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och en kombinationsprodukt med två proteashämmare (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir), ungefär en 3-faldig och 7-faldig ökning av AUC respektive C_{max} för rosuvastatin. Samtidig användning av rosuvastatin och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter noggrant övervägande av dosjusteringar av rosuvastatin baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och tabell i avsnitt 4.5). Detta kombinationsläkemedel lämpar sig inte som initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig. Då lämpliga doser uppnåtts, kan man byta till det alternativ av detta kombinationsläkemedel som motsvarar styrkorna för de tidigare använda separata preparaten.

Hämmare av transportproteiner: Rosuvastatin är ett substrat för vissa transportproteiner inklusive OATP1B1, en transportör ansvarig för upptag i levern, och effluxtransportören BCRP. Samtidig administrering av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm med läkemedel som är hämmare av dessa transportproteiner kan leda till ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin och en ökad risk för myopati (se avsnitt 4.2, 4.4 och tabellen i avsnitt 4.5).

Gemfibrozil och andra lipidsänkande läkemedel: Samtidig användning av rosuvastatin och gemfibrozil resulterade i en 2-faldig ökning av C_{max} och AUC för rosuvastatin (se avsnitt 4.4). Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga farmakokinetiskt relevanta interaktioner med fenofibrat, men en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa.

Gemfibrozil, fenofibrat, andra fibrater och lipidsänkande doser (≥ 1 g/dag) av niacin (nikotinsyra) ökar risken för myopati när de ges samtidigt med HMG-CoA-reduktashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi.

Hos patienter som behandlas med fenofibrat och ezetimib bör läkare vara medvetna om möjlig risk för kolelitiasis och sjukdom i gallblåsan (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med ezetimib och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas (se avsnitt 4.8). Vid samtidig administrering av fenofibrat eller gemfibrozil sågs en måttlig ökning av totalkoncentrationen av ezetimib (med ca 1,5 respektive 1,7 gånger). Samtidig administrering av ezetimib och andra fibrater har inte studerats. Fibrater kan öka kolesterolutsöndringen i gallan vilket kan leda till kolelitiasis. I djurstudier ökade ezetimib i några fall kolesterolhalten i gallan, men inte i alla djurarter (se avsnitt 5.3). En litogen risk förenad med terapeutisk användning av ezetimib kan inte uteslutas.

Fusidinsyra: Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med rosuvastatin avbrytas under hela den tid som behandlingen med fusidinsyra pågår. **Se även avsnitt 4.4.**

Övriga interaktioner

Antacida: Samtidig användning av rosuvastatin och en antacidsuspension med aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca 50 %. Denna effekt minskade när antacidsuspensionen gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

Samtidig administrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men påverkade inte dess biotillgänglighet. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Erytromycin: Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en minskning av $AUC_{(0-1)}$ med 20 % och av C_{max} med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan bero på en ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

Cytokrom P450-enzymerna: Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzym. Rosuvastatin har dessutom låg affinitet till dessa enzymer. Interaktioner på grund av cytokrom P450-baserad metabolism förväntas därför inte. Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats mellan rosuvastatin och flukonazol (hämmare av CYP2C9 och CYP3A4) eller ketokonazol (hämmare av CYP2A6 och CYP3A4).

Prekliniska studier har visat att ezetimib inte inducerar de läkemedelsmetaboliserande cytokrom P450-enzymerna. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner har setts mellan ezetimib och läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller N-acetyltransferas.

Vitamin K antagonister: Liksom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av rosuvastatin resultera i en ökning av International Normalised Ratio (INR) för patienter som samtidigt behandlas med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller annan kumarinantikoagulantia). Avbruten behandling eller sänkning av rosuvastatindosen kan resultera i minskning av INR. I dessa fall bör INR kontrolleras.

Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång per dag) hade ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten för warfarin och på protrombintiden i en studie på 12 friska män. Efter marknadsintroduktion har dock fall av ökat INR (International Normalised Ratio) rapporterats hos patienter som fått ezetimib i tillägg till warfarin eller fluindion. Om behandling med Ezetimib/Rosuvastatin ratiopharm startas under pågående behandling med warfarin, annan kumarinantikoagulantia eller fluindion, bör INR följas noga (se avsnitt 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor kan påverka den renala utsönderingen av rosuvastatin vilket ökar risken för ackumulering av rosuvastatin. Även om den exakta mekanismen inte är känd ledde samtidig användning av tikagrelor och rosuvastatin i vissa fall till nedsatt njurfunktion, förhöjd CPK-nivå och rabdomyolys.

Antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT): Samtidig användning av rosuvastatin och ett perorala antikonceptionsmedel resulterade i en ökning av AUC för etinylestradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid valet av peroral antikonceptionell dos. Det finns inga farmakokinetiska data gällande samtidig behandling med rosuvastatin och HRT, och därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning i kliniska studier och tolererades då väl.

Ezetimib hade ingen inverkan på farmakokinetiken hos perorala antikonceptionella medel (etinylestradiol och levonorgestrel) i de kliniska interaktionsstudier som utförts.

Kolestyramin: Vid samtidig administrering av kolestyramin minskade AUC-medelvärde för totalt ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av LDL-C (low-density lipoprotein kolesterol) genom tillägg av ezetimib till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

Ezetimib: Samtidig användning av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi (se tabellen nedan). En farmakodynamisk interaktion mellan rosuvastatin och ezetimib, i form av biverkningar, kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4). Risken för sådana händelser kan därför öka i samband med samtidigt bruk av ezetimib och rosuvastatin. Sakenlig klinisk uppföljning av patienterna rekommenderas.

Övriga läkemedel: Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner mellan rosuvastatin och digoxin.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte ezetimib farmakokinetiken för dapson, dextrometorfan, digoxin, glipizid, tolbutamid eller midazolam vid samtidig administrering. När cimetidin gavs tillsammans med ezetimib påverkades inte biotillgängligheten för ezetimib.

Interaktioner som kräver justering av rosuvastatindosen (se även nedanstående tabell):

När det är nödvändigt att administrera rosuvastatin tillsammans med andra läkemedel som är kända för att öka exponeringen för rosuvastatin, bör doserna av rosuvastatin justeras. Börja med en daglig dos på 5 mg rosuvastatin om den förväntade ökningen i exponering (AUC) är ungefär 2-faldig eller högre. Den maximala dagliga dosen av rosuvastatin bör justeras så att den förväntade exponeringen för rosuvastatin troligen inte överstiger den vid en daglig dos på 40 mg rosuvastatin som tas utan interagerande läkemedel; till exempel en dos på 20 mg av rosuvastatin tillsammans med gemfibrozil (1,9-faldig ökning), och en dos på 10 mg av rosuvastatin i kombination med atazanavir/ritonavir (3,1-faldig ökning).

Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för rosuvastatin (AUC; i fallande storleksordning) från publicerade kliniska prövningar

Dosregim för interagerande läkemedel	Dosregim för rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg	10 mg, engångsdos	3,1-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, engångsdos	3,8-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, engångsdos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, engångsdos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dagar	10 mg, engångsdos	2,3-faldig ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-faldig ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagar	10 mg, engångsdos	2,8-faldig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagar	20 mg OD, 7 dagar	2,1-faldig ↑
Klopidogrel 300 mg som laddningsdos, följt av 75 mg vid 24 timmar	20 mg, engångsdos	2-faldig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,6-faldig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagar	10 mg OD, 7 dagar	1,5-faldig ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgänglig	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, engångsdos	1,4-faldig ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir	10 mg, engångsdos	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagar	40 mg, 7 dagar	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagar	10 mg, engångsdos	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar	10 mg, 7 dagar	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dagar	20 mg, engångsdos	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dagar	80 mg, engångsdos	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, engångsdos	20 % ↓

Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, engångsdos	47 % ↓
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg, OD, 14 dagar	1,2-faldig ↑**

*Data som anges som x-faldig förändring motsvarar ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och rosuvastatin ensamt. Data som anges som % förändring motsvarar % skillnad i förhållande till rosuvastatin ensamt.

Ökning anges som "↑", ingen förändring som "↔", minskning som "↓".

**Flera interaktionsstudier har genomförts med olika doser av rosuvastatin, tabellen visar det mest signifikanta förhållandet.

OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen
Kombinationspreparat lämpar sig inte som initial behandling. Behandlingen ska inledas, och eventuella dosändringar utföras, med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig. Då lämpliga doser uppnåtts, kan man byta till det alternativ av kombinationsläkemedel som motsvarar styrkorna för de tidigare använda separata preparaten.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm är kontraindicerat i samband med graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder ska använda säkra preventivmetoder.

Graviditet

Rosuvastatin:

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken förknippad med HMG-CoA-reduktashämning nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Djurstudier har givit vissa bevis för reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3.) Om en patient blir gravid under en behandling med rosuvastatin ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Ezetimib:

Det finns inga tillgängliga kliniska data gällande användning av ezetimib under graviditet.

Djurstudier med ezetimib i monoterapi har inte visat några tecken på direkt eller indirekt skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning

Rosuvastatin:

Hos råttor utsöndras rosuvastatin i modersmjölken. Det finns inga humandata för eventuell utsöndring i modersmjölk (se avsnitt 4.3).

Ezetimib:

Studier på råttor har visat att ezetimib utsöndras i djurens mjölk. Det är okänt om ezetimib utsöndras i bröstmjölken hos människa.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska studiedata avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib har inte uppvisat någon effekt på han- och honråttors fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Studier gällande effekterna av rosuvastatin och/eller ezetimib på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte utförts. Vid bilkörning eller användande av maskiner ska dock beaktas, att yrsel kan förekomma under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som ses med rosuvastatin är vanligen milda och övergående. Färre än 4 % av de patienter som behandlats med rosuvastatin i kliniska studier har avbrutit sitt deltagande i studien p.g.a. biverkningar.

I kliniska studier under upp till 112 veckor administrerades 10 mg ezetimib dagligen ensamt till 2 396 patienter, tillsammans med en statin till 11 308 patienter och tillsammans med fenofibrat till 185 patienter. Biverkningarna var vanligtvis milda och övergående. Den totala förekomsten av rapporterade biverkningar var jämförbar mellan ezetimib och placebo. Antalet utsättningar på grund av biverkningar var jämförbara för ezetimib och placebo.

Enligt tillgängliga data har 1 200 patienter behandlats med en kombination av rosuvastatin och ezetimib i kliniska studier. Enligt publicerade litteraturrapporter är de vanligaste biverkningarna i samband med en kombination av rosuvastatin och ezetimib hos patienter med hyperkolesterolemi ökade leverenzymvärden, besvär som rör magtarmkanalen och muskelsmärter. Dessa biverkningar är kända biverkningar med de aktiva substanserna i kombinationen. Möjliga farmakodynamiska interaktioner mellan rosuvastatin och ezetimib, som tar sig uttryck i form av biverkningar, kan dock inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Tabell över biverkningar

Biverkningsfrekvenserna rangordnas enligt följande konvention: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni ²		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem ²		
Endokrina systemet	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Metabolism och nutrition		Sänkt aptit ³			
Psykiska störningar					Depression ^{2,5}
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk ^{2,4} , yrsel ²	Parestesier ⁴		Polyneuropati ² , minnesförlust ²	Perifer neuropati ² , sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar) ² , myasthenia gravis
Ögon					Okulär myasteni
Blodkärl		Heta vallningar ³ , hypertension ³			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta ³			Dyspné ^{2,5}

Magtarmkanalen	Förstoppning ² , illamående ² , buksmärtor ^{2,3} , diarré ³ , flatulens ³	Dyspepsi ³ , gastroesofageal refluxsjukdom ³ , illamående ³ , muntorrhet ⁴	Pankreatit ²		
Lever och gallvägar			Förhöjda levertransaminaser ²	Ikterus ² , hepatit ²	Kolelithiasis ⁵ , kolekystit ⁵
Hud och subkutan vävnad		Klåda ^{2,4} , utslag ^{2,4} , urtikaria ^{2,4}			Stevens-Johnsons syndrom ² , <i>erythema multiforme</i> ⁵ , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi ^{2,4}	Artralgi ³ , muskelspasmer ³ , nacksmärtor ³ , ryggsmärta ⁴ , muskelsvaghet ⁴ , smärtor i extremiteterna ⁴	Myopati (inklusive myosit) ² , rabdomyolys ² , lupus liknande syndrom ² , muskelruptur ²		Immunmedierad nekrotiserande myopati ² , senbesvär, ibland med ruptur som komplikation ²
Njurar och urinvägar				Hematuri ²	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti ²	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni ² , utmattning ³	Bröstmärtor ³ , smärta ³ , asteni ⁴ , perifer svullnad ⁴			
Undersökningar	Förhöjda ALAT- eller ASAT-värden ⁴	Förhöjt kreatinfosfokinasvärde ³ , förhöjd halt av gamma-glutamyltransferas ³ , avvikande resultat på leverfunktionstest ³			

¹ Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer som gäller för rosuvastatin (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).

² Biverkningsprofilen för rosuvastatin baserar sig på data från kliniska studier och en diger klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktion.

- ³ Ezetimibmonoterapi. Biverkningar som konstaterats hos patienter som behandlats med ezetimib (n = 2 396) och som förekommit oftare med ezetimib än med placebo (n = 1 159).
- ⁴ Ezetimib i kombination med någon statin. Biverkningar som konstaterats hos patienter som fått ezetimib i kombination med någon statin (n = 11 308) och som förekommit oftare än med enbart en statin (n = 9 361).
- ⁵ Ytterligare biverkningar som rapporterats med ezetimib efter marknadsintroduktion. Eftersom dessa biverkningar identifierats via spontanrapportering, är biverkningarnas sanna frekvens inte känd, och den kan inte heller uppskattas.

Följande biverkningar har rapporterats med somliga statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Exceptionella fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt i samband med långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar biverkningarna att vara dosberoende.

Njurpåverkan: Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Förändring från inget eller spår till 2+ eller mer har setts någon gång hos < 1 % av dem som behandlats med 10 eller 20 mg och hos ca 3 % av de som behandlats med 40 mg. Vid behandling med 20 mg sågs en ringa ökning från inget eller spår till 1+. I de flesta fall minskar eller försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag har inte visat på något samband mellan proteinuri och akut eller progressiv njursjukdom. Hematuri har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin, men data från kliniska studier visar att förekomsten är låg.

Skelettmuskeleffekter: Skelettmuskelpåverkan, t.ex. myalgi, myopati (inklusive myosit) samt i sällsynta fall rabdomyolys med eller utan akut njursvikt, har rapporterats för patienter som behandlats med rosuvastatin i samtliga doser och särskilt vid doser > 20 mg.

En dosrelaterad ökning av CK har observerats hos patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående. Behandling med rosuvastatin bör avbrytas vid förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har en dosrelaterad ökning av transaminaser observerats hos ett mindre antal patienter som behandlats med rosuvastatin. I majoriteten av fallen var effekterna milda, asymtomatiska och övergående.

Rapporteringsfrekvensen av rabdomyolys, allvarliga renala effekter och allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) är högre vid dosering med 40 mg rosuvastatin.

Laboratorievärden: I kontrollerade kliniska studier med monoterapi var förekomsten av kliniskt relevanta förhöjningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT > 3 gånger ULN i konsekutiva tester) jämförbara för ezetimib (0,5 %) och placebo (0,3 %). I studier med kombinationsbehandling var förekomsten 1,3 % hos patienter som behandlades med ezetimib givet tillsammans med en statin och 0,4 % hos patienter som endast behandlades med en statin. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymtomatiska och utan tecken på kolestas. De återgick till utgångsvärdet efter avbruten eller fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). I kliniska studier rapporterades CPK > 10 gånger ULN hos 4 av 1 674 (0,2 %) patienter som fått enbart ezetimib jämfört med 1 av 786 (0,1 %) patienter som fått placebo och 1 av 917 (0,1 %) patienter som samtidigt fick ezetimib och en statin mot 4 av 929 (0,4 %) patienter som fått enbart en statin. Någon ökad förekomst av myopati eller rabdomyolys som hade samband med ezetimib jämfört med relevanta kontroller (placebo eller statin enbart) förelåg inte (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm hos barn under 18 år har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Rosuvastatin:

Förhöjda kreatinkinasvärden på > 10 gånger övre gränsen för normalvärdet och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna. För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

Ezetimib:

Pediatrik population (i åldern 6 till 17 år):

I en studie på barn (i åldern 6 till 10 år) med heterozygot familjär eller icke-familjär hyperkolesterolemi (n = 138) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 1,1 % (1 patient) i gruppen med ezetimib jämfört med 0 % i placebogruppen. Inga förhöjda värden av CPK (≥ 10 gånger ULN) konstaterades. Inga fall av myopati rapporterades heller.

I en separat studie på ungdomar (i åldern 10 till 17 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (n = 248) observerades förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT (≥ 3 gånger ULN i konsekutiva tester) hos 3 % (4 patienter) i gruppen med ezetimib givet tillsammans med simvastatin jämfört med 2 % (2 patienter) i gruppen med simvastatin i monoterapi. För förhöjda värden av CPK ≥ 10 gånger ULN var motsvarande siffror 2 % (2 patienter) respektive 0 %. Inga fall av myopati rapporterades.

Dessa studier var inte anpassade för jämförelse av sällsynta biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inga publicerade data gällande överdosering av rosuvastatin.

Det finns ingen specifik behandling vid överdos av rosuvastatin heller.

I kliniska studier tolererades administrering av 50 mg ezetimib/dag till 15 friska personer i upp till 14 dagar, eller 40 mg/dag till 18 patienter med primär hyperkolesterolemi i upp till 56 dagar i allmänhet väl. Hos djur observerades ingen toxicitet efter enstaka orala doser om 5 000 mg/kg av ezetimib till råttor och möss samt 3 000 mg/kg till hundar.

Ett fåtal fall av överdosering med ezetimib har rapporterats; de flesta gav inte upphov till oönskade effekter. De rapporterade biverkningarna har inte varit allvarliga.

I händelse av överdosering bör symptomatiska och stödjande åtgärder vidtas. Leverfunktion och CK-värden bör övervakas. Hemodialys är troligen inte till någon nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna; HMG-CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifieringsmedel

ATC-kod: C10BA06

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm tillhör en klass lipidsänkande preparat som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler samt hämmar den endogena kolesterolsyntesen.

Verkningsmekanism

Rosuvastatin

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A till mevalonat, en prekursor till kolesterol. Det primära verkningsstället för rosuvastatin är levern, vilket är målorganet för kolesterolreduktion.

Rosuvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, förbättrar upptag och katabolism av LDL samt hämmar hepatisk syntes av VLDL och minskar därigenom det totala antalet VLDL- och LDL-partiklar.

Ezetimib

Ezetimib tillhör en ny klass lipidsänkande preparat som selektivt hämmar tarmens absorption av kolesterol och närbesläktade växtsteroler. Ezetimib är oralt aktivt och har en verkningsmekanism som skiljer sig från andra klasser av kolesterolsänkande preparat (t.ex. statiner, gallsyrabindare [resiner], fibrater och växtstannoler). Det molekylära målet för ezetimib är steroltransportören, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som svarar för upptaget av kolesterol och fytosteroler i tarmen.

Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin

Rosuvastatin sänker förhöjt LDL-kolesterol, totalkolesterol och triglycerider samt höjer HDL-kolesterol. Det sänker också ApoB, non-HDL, VLDL-C, VLDL-TG och höjer ApoA-I (se tabell 1). Rosuvastatin minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, non-HDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

Tabell 1: Dos-respons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb)
(genomsnittlig förändring från baseline i procent)

Dos	n	LDL	Totalkolesterol	HDL	TG	non-HDL	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

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling med rosuvastatin och 90 % av maximal effekt uppnås oftast inom 2 veckor. Maximal effekt uppnås inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

Ezetimib

Ezetimib verkar i tarmslemhinnans tarmludd där det hämmar absorption av kolesterol, vilket minskar mängden tarmkolesterol som transporteras till levern. Statiner minskar å sin sida kolesterolsyntesen i levern, och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en två veckor lång klinisk studie med 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av intestinalt kolesterol med 54 % jämfört med placebo.

En serie prekliniska studier utfördes för att bestämma selektiviteten hos ezetimib vid hämning av kolesterolabsorptionen. Ezetimib hämmade absorptionen av ¹⁴C-kolesterol utan effekt på absorptionen av triglycerider, fettsyror, gallsyror, progesteron, etinylestradiol eller de fettlösliga vitaminerna A och D.

Samtidig administrering av ezetimib och rosuvastatin

Epidemiologiska studier har fastställt att kardiovaskulär morbiditet och mortalitet varierar proportionellt med nivån av total-C och LDL-C samt omvänt proportionellt mot HDL-C nivån.

Behandling med ezetimib tillsammans med statiner minskar risken för nya kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärslsjukdom som har AKS i sjukdomshistorien.

Klinisk effekt och säkerhet

Primär hyperkolesterolemi

Säkerhet och effekt av ett tillägg med ezetimib (10 mg) till en stabil rosuvastatinbehandling i jämförelse mot upptitrering av rosuvastatin från 5 mg till 10 mg eller från 10 mg till 20 mg undersöktes i en randomiserad,

dubbelblind, 6 veckor lång klinisk prövning med parallella grupper (n = 440). Alla studiedata tillsammans visade att ett tillägg av ezetimib till en stabil rosuvastatinbehandling på 5 mg eller 10 mg sänkte LDL med 21 %. Ett fördubblande av rosuvastatindosen till 10 mg eller 20 mg gav däremot en sänkning av LDL på 5,7 % (skillnad mellan grupperna: 15,2 %, $p < 0,001$). Då grupperna betraktades skilt för sig, gav ezetimib i kombination med en rosuvastatindos på 5 mg en större sänkning av LDL än en kombination med 10 mg rosuvastatin (skillnad på 12,3 %, $p < 0,001$), och ezetimib i kombination med 10 mg rosuvastatin en större sänkning av LDL än 20 mg rosuvastatin (skillnad på 17,5 %, $p < 0,001$).

En randomiserad studie på 6 veckor utfördes för att undersöka effekt och säkerhet av 40 mg rosuvastatin ensamt eller i kombination med 10 mg ezetimib hos patienter med hög risk för kranskärslsjukdom (n = 469). En betydande större andel av patienterna som fick rosuvastatin i kombination med ezetimib uppnådde sitt ATP III LDL-kolesterollmål ($< 2,6$ mmol/l) i jämförelse mot de patienter som fick rosuvastatin ensamt (94,0 % vs. 79,1 %; $p < 0,001$). Rosuvastatin i doser på 40 mg gav en effektiv förbättring av den aterogena lipidprofilen hos denna högriskpatientgrupp.

I en randomiserad, öppen studie på 12 veckor undersöktes graden av LDL-sänkning i var och en av följande armar: rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg plus ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg plus ezetimib 10 mg, simvastatin 80 mg plus ezetimib 10 mg. Med lågdos-rosuvastatinkombinationen var sänkningen från utgångsläget 59,7 %, vilket var betydligt bättre än med lågdoskombinationen av simvastatin (55,2 %; $p < 0,05$). Behandlingen med högdos-rosuvastatinkombinationen sänkte LDL-kolesterollhalten med 63,5 % i jämförelse mot 57,4 % för högdos-simvastatinkombinationen ($p < 0,001$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rosuvastatin och referensläkemedlet som innehåller ezetimib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av förhöjd kolesterollhalt (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Behandling med rosuvastatin och ezetimib

Ett samtidigt bruk av 10 mg rosuvastatin och 10 mg ezetimib resulterade i en 1,2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin hos patienter med hyperkolesterolemi. En farmakodynamisk interaktion mellan rosuvastatin och ezetimib som tar sig uttryck som biverkningar kan inte uteslutas.

Rosuvastatin

Absorption: Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter ca 5 timmar. Absolut biotillgänglighet är ca 20 %.

Distribution: Rosuvastatin tas upp i betydande grad i levern, det primära organet för kolesterolsyntes och LDL-clearance. Distributionsvolymen är ca 134 liter. Proteinbindningsgraden är ca 90 %. Rosuvastatin binds i huvudsak till albumin.

Metabolism: Rosuvastatin metaboliseras endast till en liten del (ca 10 %). *In vitro*-metabolism studier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin har låg affinitet till cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, 3A4 och 2D6 deltar i mindre omfattning. De huvudsakliga metaboliterna är N-desmetylm metaboliten och laktonmetaboliten. N-desmetylm metaboliten är ca 50 % mindre aktiv än rosuvastatin medan laktonmetaboliten anses vara inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av hämningen av HMG-CoA-reduktas.

Eliminering: Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden är ca 19 timmar och ökar inte med ökande dos. Medelplasmaclearance är ca 50 l/h (variationskoefficient 21,7 %).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare är transportproteinet OATP-C involverat vid upptag i levern. Detta transportprotein är av betydelse vid hepatisk elimination av rosuvastatin.

Linjäritet: Systemisk exponering av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses vid upprepad dosering.

Särskilda patientgrupper:

Ålder och kön: Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik har setts beroende på ålder eller kön hos vuxna. Exponeringen hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi förefaller vara liknande eller lägre än exponeringen hos vuxna patienter med dyslipidemi (se "Pediatrisk population" nedan).

Etniskt ursprung: Farmakokinetikstudier visar en ca tvåfaldig ökning av median AUC och C_{max} hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier. Asiatindier visar en ca 1,3-faldig ökning av median-AUC och $-C_{max}$.

En populationsfarmakokinetisk analys visade inte på några kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik mellan kaukasier och svarta.

Nedsatt njurfunktion: I en studie på personer med olika grad av njurfunktionsnedsättning sågs att lätt till måttligt nedsatt njurfunktion inte påverkar plasmakoncentrationen av rosuvastatin eller N-desmetylm metaboliten. Personer med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) hade en 3-faldig ökning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin och en 9-faldig ökning av N-desmetylm metabolitkoncentrationen jämfört med friska frivilliga. Plasmakoncentrationen vid steady state för patienter som genomgår hemodialys var ca 50 % högre än hos friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion: I en studie på personer med olika grad av nedsatt leverfunktion sågs inga tecken på ökad exponering av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh skala på 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh skala 8 och 9 sågs dock en ökad systemisk exponering på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh skala.

Det finns inga data för patienter med Child-Pugh skala över 9.

Genetiska polymorfismer: Disposition för HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive rosuvastatin, involverar transportproteiner för OATP1B1 och BCRP. Hos patienter med genetiska polymorfismer i SLCO1B1 (OATP1B1) och/eller ABCG2 (BCRP) finns det risk för ökad exponering för rosuvastatin. Individuella polymorfismer i SLCO1B1 c.521CC och ABCG2 c.421AA är förknippade med högre exponering för rosuvastatin (AUC) jämfört med genotyperna SLCO1B1 c.521TT eller ABCG2 c.421CC. Denna specifika genotypning är inte vedertagen in klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm.

Pediatrisk population: Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatriska patienter i åldern 10–17 eller 6–17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (totalt 214 patienter) visade att exponeringen hos pediatriska patienter förefaller jämförbar med, eller lägre än, exponeringen hos vuxna patienter. Exponeringen för rosuvastatin var förutsägbar vad gäller dos och tid under en 2-årsperiod.

Ezetimib

Absorption: Ezetimib absorberas snabbt efter oralt intag och konjugeras i hög grad till en farmakologiskt aktiv fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Maximal plasmakoncentration (C_{max}) nås i medeltal inom 1 till 2 timmar för ezetimibglukuronid och 4 till 12 timmar för ezetimib. Den absoluta biotillgängligheten av ezetimib kan inte fastställas, eftersom substansen är praktiskt taget olöslig i vattenbaserade medier lämpliga för injicering.

Samtidigt intag av föda (måltider med hög eller ingen fetthalt) påverkade inte den orala biotillgängligheten av ezetimib. Ezetimib kan tas med eller utan föda.

Distribution: Ezetimib och ezetimibglukuronid binds till 99,7 % respektive 88–92 % till humana plasmaproteiner.

Metabolism: Ezetimib metaboliseras huvudsakligen i tunntarmen och levern via glukoronidering (en fas II-reaktion) och utsöndras sedan via gallan. Endast en mycket låg grad av metabolism via oxidering (en fas I-reaktion) har setts hos alla undersökta arter. Ezetimib återfinns huvudsakligen i oförändrad och glukuroniderad form i plasma, vilka utgör ca 10 till 20 % respektive 80 till 90 % av den totala läkemedelsmängden i plasma. Både ezetimib och ezetimibglukuronid elimineras långsamt från plasma med tecken på signifikant enterohepatisk cirkulation. Halveringstiden för ezetimib och ezetimibglukuronid är ca 22 timmar.

Eliminering: Efter oral administrering av ¹⁴C-ezetimib (20 mg) till människa svarade total ezetimib för cirka 93 % av den totala radioaktiviteten i plasma. Ca 78 % respektive 11 % av den administrerade radioaktiviteten återfanns i avföring respektive urin, under en uppsamlingsperiod på 10 dagar. Efter 48 timmar fanns ingen mätbar nivå av radioaktivitet i plasma.

Särskilda patientgrupper:

Ålder och kön: Plasmakoncentrationerna för totalt ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre (≥ 65 år) än bland yngre (18 till 45 år). Det föreligger inga skillnader i LDL-C-sänkning och säkerhetsprofil mellan äldre och yngre individer som behandlas med ezetimib. Därför är ingen dosjustering nödvändig för äldre patienter. Plasmakoncentrationen av totalt ezetimib är något högre (cirka 20 %) hos kvinnor än hos män. LDL-C-sänkning och säkerhetsprofil är jämförbara för män och kvinnor som behandlas med ezetimib. Ingen dosjustering på grund av kön är därför nödvändig.

Nedsatt njurfunktion: Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (n = 8, medelvärde för kreatininclearance ≤ 30 ml/min/1,73 m²) var medelvärdet för AUC för totalt ezetimib cirka 1,5 gånger högre än hos friska individer (n = 9). Detta resultat anses inte vara kliniskt signifikant. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Därutöver hade en patient i denna studie (med genomgången njurtransplantation och pågående behandling med flera läkemedel, inklusive ciklosporin) en 12 gånger så hög exponering av totalt ezetimib.

Nedsatt leverfunktion: Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för totalt ezetimib cirka 1,7 gånger högre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 5 eller 6), än hos friska individer. I en 14-dagars studie med multipeldosering (10 mg dagligen) till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala 7 till 9), var medelvärdet för AUC för totalt ezetimib dag 1 och dag 14 ungefär 4 gånger högre än hos friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Då effekterna av ökad exponering för ezetimib är okänd hos patienter med måttligt eller kraftigt (Child-Pugh skala > 9) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte ezetimib till dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population: Farmakokinetiken för ezetimib är jämförbar för barn ≥ 6 år och vuxna. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för pediatrika patienter < 6 år. Kliniska erfarenheter från barn och ungdomar inkluderar patienter med HoFH eller HeFH.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier där ezetimib och statiner gavs samtidigt observerades främst sådana toxiska effekter som vanligtvis kopplas till statiner. Vissa av de toxiska effekterna var mer framträdande än vad som observerats vid behandling med endast statiner. Detta anses bero på farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner vid samtidig behandling. Inga sådana interaktioner förekom i de kliniska studierna. Myopater förekom hos råttor endast efter exponering för doser som var flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (cirka 20 gånger högre AUC-nivå för statiner och 500 till 2 000 gånger högre AUC-nivå för de aktiva metaboliterna).

I en serie försök *in vivo* och *in vitro* med ezetimib, ensamt eller givet tillsammans med statiner, sågs inte någon genotoxisk potential. Långtidsstudier avseende karcinogenicitet med ezetimib var negativa.

En samtidig administrering av ezetimib och statiner var inte teratogent hos råttor. Hos dräktiga kaniner sågs ett litet antal skelettdeformationer (sammanväxta bröst- och svanskotor, minskat antal svanskotor).

Rosuvastatin: Studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. Specifika tester för effekter på hERG har inte utvärderats. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer var följande: I toxicitetsstudier vid upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin hos mus och råttor, och i mindre utsträckning med effekter på gallblåsa hos hundar men inte hos apor. Därtill observerades testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser. Reproduktionstoxicitet var tydlig hos råttor, med minskad kullstorlek, vikt och överlevnad vid maternellt toxiska doser, vilka gav flera gånger högre exponering än de nivåer som ses vid terapeutiska doser.

Ezetimib: Djurstudier gällande kronisk toxicitet av ezetimib påvisade inga målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlades i fyra veckor med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) ökade kolesterolkoncentrationen i galla med en faktor på 2,5 till 3,5. I en ettårsstudie på hundar med doser på upp till 300 mg/kg/dag observerades dock ingen ökad förekomst av kolelitiasis eller andra hepatobiliära effekter. Betydelsen av dessa data för människa är okänd. Risk för gallstensbildning som är associerad med den terapeutiska användningen av ezetimib kan inte uteslutas.

Ezetimib påverkade inte han- eller honråttors fertilitet, det var inte heller teratogent hos råttor eller kaniner, och hade ingen inverkan på pre- eller postnatal utveckling. Ezetimib passerade placentan hos dräktiga råttor och kaniner som fick multipla doser om 1 000 mg/kg/dag. Ezetimib givet tillsammans med lovastatin resulterade i embryofetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
kroskarmellosnatrium
krospovidon, typ A
povidon K-30
natriumlaurilsulfat
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar på 10, 28, 30, 84, 90 98 och 100 tabletter (PA/Al/PVC // Al).
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 5 mg/10 mg: 36977
Rosuvastatin/Ezetimibe ratiopharm 10 mg/10 mg: 36978

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

20.9.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.8.2023