

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 5 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 20 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibiä.

10 mg/10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibiä.

20 mg/10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibiä.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

5 mg/10 mg: Yksi tabletti sisältää 62,86 mg laktoosia.

10 mg/10 mg: Yksi tabletti sisältää 62,85 mg laktoosia.

20 mg/10 mg: Yksi tabletti sisältää 62,85 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

5 mg/10 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”R1”. Tabletin halkaisija: n. 10 mm.

10 mg/10 mg: Vaalean rusehtavan keltainen tai vaaleanruskeakeltainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”R2”. Tabletin halkaisija: n. 10 mm.

20 mg/10 mg: Vaaleanpunainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”R4”. Tabletin halkaisija: n. 10 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Primaarinen hyperkolesterolemia/homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Rosuvastatin/Ezetimib Krka on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi ruokavalion ja muiden lääkkeettömien keinojen (esim. liikunnan, painon pudotuksen) lisänä primaarista (heterotsygoottista familiaalista ja ei-familiaalista) hyperkolesterolemiaa tai homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville aikuisille potilaille, joiden sairaus on pysynyt hyvin hallinnassa hoidolla, jossa vaikuttavia aineita on annettu erillisinä valmisteina vastaavat määrät kuin mitä yhdistelmävalmiste sisältää.

##### Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisy

Rosuvastatin/Ezetimib Krka on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi 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

rosuvastatiinia ja etsetimibiä on annettu erillisinä valmisteina vastaavat määrät kuin mitä yhdistelmävalmiste sisältää.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Suosittelun annos on yksi Rosuvastatin/Ezetimib Krka tabletti kerran päivässä.

Potilaan sairauden pitää olla hallinnassa erillisinä tabletteinakseen otettavien vaikuttavien aineiden pysyvillä annoksilla ennen siirtymistä Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoitoon. Annoksen tulee perustua sen hetkisiin, erikseen käytössä olleisiin rosuvastatiini- ja etsetimibi-valmisteiden annoksiin.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka ei sovellu aloitushoidoksi. Hoidon aloitus ja mahdolliset annosmuutokset on tehtävä valmisteilla, joissa vaikuttavat aineet ovat erillisissä tableteissa. Kun sopiva annostaso on löytynyt, voidaan erillisistä tableteista siirtyä käyttämään asianmukaista yhdistelmävahvuutta.

### Yhteiskäyttö sappihappoa sitovien aineiden kanssa

Rosuvastatin/Ezetimib Krka tulisi ottaa vähintään 2 tuntia ennen sappihappoa sitovien aineiden ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### *Erityisryhmät*

#### *Iäkkäät*

Rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos > 70-vuotiaille potilaille on 5 mg (ks. kohta 4.4). Muuten annostusta ei tarvitse muuttaa iän takia.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa. Kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) suositellaan 5 mg:n rosuvastatiinialoitusta. Rosuvastatin/Ezetimib Krka on vasta-aiheinen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille kaikilla annoksilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pughin asteikolla 5–6). Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoitoa ei suositella potilaille, joilla on kohtalainen (Child-Pughin asteikolla 7–9) tai vaikea (Child-Pughin asteikolla > 9) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Rosuvastatin/Ezetimib Krka on vasta-aiheinen potilaille, joilla on jokin aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

### Etninen tausta

Suurentunutta systeemistä rosuvastatiinialtistusta on havaittu aasialaisissa potilaissa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2). Syntyperältään aasialaisille potilaille suositeltu rosuvastatiinin aloitusannos on 5 mg.

### Geneettinen polymorfismi

Tietyt geneettiset polymorfismit voivat suurentaa rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla tiedetään olevan tällainen polymorfismi, suositellaan pienempää rosuvastatiinin päiväannosta.

### Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä

Potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä, suositeltu rosuvastatiinin aloitusannos on 5 mg (ks. kohta 4.4).

### Muut samanaikaiset hoidot

Rosuvastatiini on erilaisten kuljetusproteiinin (esim. OATP1B1 ja BCRP) substraatti. Myopatian (mukaan lukien rbdomyolyysin) riski kasvaa, kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti annetaan lääkkeitä, jotka vaikuttavat näiden kuljettajaproteiinien toimintaan ja jotka siten voivat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksia (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviiriin yhdistelmät atatsanaviiriin, lopinaviiriin, ja/tai tipranaviiriin kanssa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Aina kun mahdollista tulee harkita vaihtoehtoista lääkitystä ja tarvittaessa rosuvastatiinihoidon tilapäistä keskeyttämistä. Tilanteissa, joissa näiden lääkkeiden samanaikaista antoa rosuvastatiinin kanssa ei voida välttää, samanaikaisen hoidon hyötyjä ja riskejä sekä rosuvastatiiniannoksen muuttamista on harkittava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

#### *Pediatriset potilaat*

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille potilaille.

#### Antotapa

Suun kautta.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -tabletit otetaan kerran päivässä, samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Rosuvastatin/Ezetimib Krka on vasta-aiheinen:

- potilaille, joilla on yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien tuntemattomasta syystä pysyvästi korkeat seerumin transaminaasiarvot ja potilaille, joilla joku transaminaasiarvo ylittää kolme kertaa viitealueen ylärajan
- potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- potilaille, joilla on myopatia
- potilaille, joilla on samanaikainen sofosbuviiriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmä-lääkitys (katso kohta 4.5)
- potilaille, joilla on samanaikainen siklosporiinilääkitys
- raskauden ja imetyksen aikana sekä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat saaneet suuria annoksia, etenkin 40 mg:n annoksia, rosuvastatiinia, 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). Markkinoille tulon jälkeen vakavia munuaishaittavaikutuksia on raportoitu enemmän 40 mg rosuvastatiiniannoksella. Munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita potilaille, joiden hoitoannos on 40 mg rosuvastatiinia.

#### Luustolihasvaikutukset

Luustolihasvaikutuksia, kuten lihassärkyä, myopatiaa ja harvoin rbdomyolyysia, on raportoitu ilmenneen rosuvastatiinia käyttäville potilaille kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Etsetimibin tultua kliiniseen käyttöön on raportoitu joitakin myopatia- ja rbdomyolyysitapauksia. Useimmat potilaat, joille kehittyi rbdomyolyysi, olivat käyttäneet samanaikaisesti statiinia ja etsetimibiä. Rbdomyolyysia on kuitenkin raportoitu hyvin harvoin, kun etsetimibiä on käytetty yksinään tai kun etsetimibiä on annettu yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, joihin tiedetään liittyvän rbdomyolyysivaaraa. Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai se on varmistettu toteamalla kreatiinkinaasiarvo (CK), joka on > 10 x viitearvojen yläraja (ULN), etsetimibin, statiinin tai näiden muiden potilaan samanaikaisesti käyttämien lääkkeiden käyttö on lopetettava heti. Kaikille

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoidon aloittaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä ja heitä 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/Ezetimib Krka -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

#### *Kreatiiniinaasin (CK) määrittäminen*

Määrittämistuloksen oikean tulkinnan varmistamiseksi CK-pitoisuutta ei tule 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.

#### *Ennen hoitoa*

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, varovaisuutta on noudatettava annettaessa Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta potilaille, joilla on todettu myopatialle/rabdomyolyysille 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 pitoisuudet plasmassa voivat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 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-arvot ovat ennen hoitoa huomattavasti koholla ( $> 5$  x viitealueen yläraja).

#### *Hoidon aikana*

Potilaita on neuvottava ilmoittamaan heti, jos hoidon aikana ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -heikkoutta tai -kouristuksia, etenkin jos nämä ovat liittyneet pahoinvointiin tai lämmön nousuun. Näiden potilaiden CK-arvot tulisi määrittää ja hoito keskeyttää, jos CK-arvot ovat huomattavasti koholla ( $> 5$  x viitealueen yläraja) tai lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka CK-arvot olisivatkin  $\leq 5$  x viitealueen ylärajan). Jos oireet häviävät ja CK-arvot normalisoituvat, voidaan hoito aloittaa uudelleen harkiten ja tarkassa seurannassa pienimmällä annoksella Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta tai toista HMG-CoA-reduktaasin estäjää. Oireettomilta potilailta ei CK-arvoja tarvitse rutiinimaisesti seurata.

Statiinihoidon, rosuvastatiini mukaan lukien, aikana tai sen jälkeen on raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniinaasiarvot, 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 fibraattien (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/Ezetimib Krka -valmisteen ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella. Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteen ja fibraatin tai niasiinin yhdistelmällä saatavan lipiditasojen muutoksen tuomat hyödyt tulee tarkoin arvioida suhteessa

yhdistelmähoidon mahdollisiin riskeihin. 40 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta ei tule käyttää, jos potilaalla on akuuttiin, vakavaan myopatiaan viittaavia oireita tai rabdomyolyysistä johtuvan munuaisvaurion kehittymiseen altistavia tekijöitä (esim. sepsis, hypotensio, laaja kirurginen toimenpide, trauma, vaikea metabolinen, endokriininen tai elektrolyyttinen häiriö tai hallitsemattomia kouristuskohtauksia).

#### Fusidiinihappo

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavan fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauteen fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilasta on ohjeistettava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos lihaskipua tai lihasten arkuutta ilmenee.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustapauksissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa seurannassa.

#### Maksavaikutukset

Kuten muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä käytettäessä, tulee noudattaa varovaisuutta määrättäessä Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotutkimusten suorittamista suositellaan ennen Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoidon aloittamista ja kolme kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoito tulee keskeyttää tai annosta pienentää, jos seerumin transaminaasiarvo ylittää kolminkertaisesti viitealueen ylärajan. Markkinoille tulon jälkeen vakavia maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksella.

Jos potilaalla on perussairautena kilpirauhasen vajaatoiminta tai nefrootinen oireyhtymä ja tämä on aiheuttanut sekundaarisen hyperkolesterolemian, tulee perussairaus hoitaa ennen Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoidon aloittamista.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa etsetimibiä on annettu yhdessä statiinin kanssa, on havaittu transaminaasiarvojen kohoamista peräkkäisissä mittauksissa [ $\geq 3$  x viitearvojen yläraja (ULN)]. Maksan toimintakokeet on tehtävä Rosuvastatin/Ezetimib Krka -hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.8).

#### Etninen tausta

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että altistus rosuvastatiinille on suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Proteaasin estäjät

Systeemisen rosuvastatiinialtistuksen suurenemista on havaittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti eri proteaasin estäjiä yhdistettynä ritonaviiriin. On huolellisesti harkittava lipidipitoisuuden laskusta saatavaa hyötyä proteaasin estäjiä saaville HIV-potilaille että rosuvastatiinipitoisuuksien suurenemisen riskiä hoidon alussa ja annosta suurennettaessa. Tiettyjen proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei rosuvastatiinin annosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Ilmeneviin oireisiin

saattavat kuulua hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito tulee lopettaa.

#### Diabetes mellitus

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin sellaisilla potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen varsinainen hoito on asianmukaista. Statiinien vaskulaaririskiä vähentävät vaikutukset ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä hoitoa tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6–6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava kansallisten suositusten mukaisesti kliinisiä ja biokemiallisia mittareita käyttäen.

JUPITER-tutkimuksessa raportoitu diabetes mellituksen kokonaisesiintyvyys oli 2,8 % rosuvastatiinilla ja 2,3 % lumelääkkeellä, 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 Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta ja fenofibraattia saavalla potilaalla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen ja hoito on keskeytettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Antikoagulantit

Jos varfariinihoitoon, johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttihoitoon tai fluindionihoidon lisätään Rosuvastatin/Ezetimib Krka, INR-arvoa (International Normalised Ratio) tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

#### 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/Ezetimib Krka -valmisteen käyttö on keskeytettävä välittömästi ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Jos potilaalle on kehittynyt Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteen käytön yhteydessä vakava reaktio, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai DRESS, hoitoa Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteella ei saa missään tapauksessa aloittaa uudelleen tälle potilaalle.

#### Apuaineet

Rosuvastatin/Ezetimib Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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:* Rosuvastatin/Ezetimib Krka on vasta-aiheinen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti siklosporiinia (ks. kohta 4.3). Kun rosuvastatiinia ja siklosporiinia käytettiin samanaikaisesti, suureni rosuvastatiinin pitoisuuspinta-ala (AUC) seitsenkertaiseksi verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin tutkimushenkilöihin (ks. Taulukko 1). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut siklosporiinin pitoisuuksiin plasmassa.

Kahdeksalle munuaisensiirtopotilaalle, joiden kreatiniinipuhdistuma oli  $> 50$  ml/min ja jotka saivat stabiilia siklosporiiniannosta, tehdyssä tutkimuksessa 10 mg:n kerta-annos etsetimibiä nosti etsetimibin kokonaispitoisuuden AUC:n keskiarvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3–7,9-kertainen) toisessa tutkimuksessa etsetimibiä yksin saaneilla terveillä vapaaehtoisilla ( $n = 17$ ) todettuihin pitoisuuksiin verrattuna. Toisessa tutkimuksessa munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ja joka sai siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä, todettiin 12 kertaa suurempi altistuminen etsetimibin kokonaispitoisuudelle verrattuna kontrolliryhmään, joka sai etsetimibiä yksin. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä henkilöä, 20 mg etsetimibiä vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä seitsemäntenä päivänä annetun siklosporiinin (100 mg 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. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta siklosporiinia altistumiseen potilailla, joille on tehty munuaisensiirto, ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta.

#### Yhdistelmät, joita ei suositella:

*Proteaaasin estäjät:* Vaikka yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta tarkasti, proteaaasin estäjien käyttö samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa voi suurentaa voimakkaasti rosuvastatiinin pitoisuutta (ks. Taulukko 1). Esimerkiksi eräässä terveille vapaaehtoisille tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa rosuvastatiinin (10 mg) ja kahta proteaaasin 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 proteaaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, kunhan rosuvastatiinin annosta muutetaan odotettavissa olevan rosuvastatiinialtistuksen suureneman perusteella (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

*Kuljettajaproteiinien estäjät:* Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin ja BCRP-effluksikuljettajaproteiinin substraatti. Rosuvastatiinin samanaikainen anto näitä kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa aiheuttaa plasman rosuvastatiinipitoisuuksien ja myopatariskin suurenemista (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 Taulukko 1).

*Fibraatit:* Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikaisen käytön seurauksena rosuvastatiinin  $C_{max}$  ja AUC nousivat 2-kertaisesti (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 estäjien kanssa samanaikaisesti gemfibrotsiilia, fenofibraattia tai toista fibraattia, myopatian riski suurenee. Näin käy todennäköisesti siksi, että kyseiset lääkkeet yksinäänkin voivat aiheuttaa myopatiaa. Näille potilaille aloitusannos on 5 mg.

Lääkäreiden tulisi ottaa huomioon mahdollinen kolelitiaasin ja sappirakon sairauden vaara fenofibraattia ja etsetimibiä saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Jos etsetimibiä ja fenofibraattia saavilla potilailla epäillään kolelitiaasia, sappirakon tutkimukset ovat tarpeen, ja hoito on keskeytettävä (ks. kohta 4.8).

Fenofibraatin tai gemfibrotsiilin samanaikainen antaminen nosti jonkin verran etsetimibin kokonaispitoisuuksia (noin 1,5- ja 1,7-kertaiseksi). Etsetimibin antamista yhdessä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu.

Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, ja aiheuttaa siten sappikiviä. Eläinkokeissa etsetimibi nosti joskus sapsen kolesterolipitoisuutta sappirakossa, mutta näin ei tapahtunut kaikilla koe-eläinlajeilla (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenisen vaikutuksen vaaraa ei voida sulkea pois.

*Fusidiinihappo:* Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyisin, riski saattaa suurentua systeemisesti annostellun fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on vielä tuntematon. Rabdomyolyyisiä (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annosteltu fusidiinihappohoito on välttämätöntä, rosuvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. myös kohta 4.4).

#### Muut yhteisvaikutukset:

*Antasidit:* Antasidien samanaikainen käyttö hidasti etsetimibin imeytymistä mutta ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen. Hidastuneen imeytymisen ei katsota olevan kliinisesti merkitsevä.

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

*Antikoagulantit:* Kahdelletoista terveelle aikuiselle miehelle tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkitsevästi varfariinin hyötyosuuteen tai protrombiiniaikaan. Lääkkeen tultua kliiniseen käyttöön on kuitenkin raportoitu tapauksia INR-arvon noususta potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos varfariinihoitoon tai johonkin muuhun kumariiniantikoagulanttinhoitoon tai fluindionihoidon lisätään etsetimibi, INR-arvoa tulisi seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

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 aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Rosuvastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

*Erytromysiini:* Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC-arvoa 20 % ja maksimipitoisuutta ( $C_{max}$ ) 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, vaikka potilaat ovat käyttäneet rosuvastatiinia ja joko flukonatsolia (CYP2C9:n ja CYP3A4:n inhibiittori) tai ketokonatsolia (CYP2A6:n ja CYP3A4:n inhibiittori).

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei etsetimibi indusoi lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450 (CYP)-entsyymejä. Etsetimibillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P450-entsyymien 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 ja 3A4 tai N-asetyyylitransferaasin välityksellä.

*Kolestyramiini:* Kolestyramiini laski etsetimibin kokonaispitoisuuden (etsetimibi + etsetimibiglukuronidi) AUC:n keskiarvoa noin 55 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa heikentää LDL-kolesterolin laskua tehostavaa vaikutusta, jonka etsetimibin lisääminen kolestyramiinihoitoon saa aikaan (ks. kohta 4.2).

*Digoksiini:* Spesifisten interaktiotutkimusten perusteella kliinisesti merkitseviä interaktioita digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa.

*Oraaliset ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito:* 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 rosuvastatiinin ja hormonikorvaushoidon samanaikaisesta käytöstä ei ole farmakokineettistä tietoa, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että näiden lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyy samanlainen vaikutus. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneet naiset ovat kuitenkin käyttäneet tätä lääkeyhdistelmää laajasti ja se oli hyvin siedetty.

*Rosuvastatiiniannoksen muuttamista vaativat yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1):* Kun rosuvastatiinin kanssa samanaikaisesti on käytettävä muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, rosuvastatiinin annosta 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).

Jos lääkevalmisteen havaitaan suurentavan rosuvastatiinin AUC-arvon alle kaksinkertaiseksi, aloitusannosta ei tarvitse pienentää, mutta jos rosuvastatiiniannos suurennetaan yli 20 mg:aan, on noudatettava varovaisuutta.

*Tikagrelori:* Tikagrelori saattaa vaikuttaa rosuvastatiinin eritykseen munuaisten kautta ja suurentaa näin rosuvastatiinin kertymisen riskiä. Vaikka mekanismia ei tunneta tarkasti, joissakin tapauksissa tikagrelorin ja rosuvastatiinin samanaikainen käyttö on aiheuttanut munuaisten toiminnan heikkenemistä, suurentuneita kreatiinikinaasipitoisuuksia ja rabdomyolyyssia.

### **Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; ale ne vassa järjestyksessä) julkaisuista kliinisistä tutkimuksista**

Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen vähintään kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
Sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg) + voksilapreviiri (100 mg) 1 x /vrk, 15 vrk	10 mg, kerta-annos	7,4-kertainen ↑
Siklosporiini 75 mg 2 x /vrk - 200 mg 2 x /vrk, 6 kk	10 mg 1 x /vrk, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Darolutamidi 600 mg, 2 x /vrk, 5 vrk	5 mg, kerta-annos	5,2-kertainen ↑
Regorafeni 160 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg 1 x /vrk, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-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 400 mg 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 ↑
Glekapreviiri 400 mg/pibrentasviiri 120 mg 1 x /vrk, 7 vrk	5 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg 2 x /vrk, 17 vrk	20 mg 1 x /vrk, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Klopidogreeli latausannos 300 mg, 24 tunnin kuluttua 75 mg	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Rosuvastatiinin AUC-arvon suureneminen alle kaksinkertaiseksi		
Samanaikaisesti käytetty lääke	Rosuvastatiini	Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*
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 1 x /vrk, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg/ritonaviiri 200 mg 2 x /vrk, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 x /vrk	Ei tiedossa	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg 1 x /vrk, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑**
Etsetimibi 10 mg 1 x /vrk, 14 vrk	10 mg, 1 x /vrk, 14 vrk	1,2-kertainen ↑**
<b>Rosuvastatiinin AUC-arvon pieneneminen</b>		
<b>Samanaikaisesti käytetty lääke</b>	<b>Rosuvastatiini</b>	<b>Muutos rosuvastatiinin AUC:ssa*</b>
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 % ↓

\*x-kertainen muutos kuvaa yhteiskäytön ja pelkän rosuvastatiiniannostelun yksinkertaista suhdetta. Muutos-% kuvaa prosentuaalista muutosta suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin. Suureneminen "↑", pieneneminen "↓".

\*\*Useita interaktiotutkimuksia on tehty erisuuruisilla rosuvastatiiniannoksilla, taulukossa on kuvattu merkittävimmät suhteet.

AUC = käyrän alla oleva pinta-ala

Seuraavilla lääkevalmisteilla tai yhdistelmillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta rosuvastatiinin AUC-suhteeseen, kun niitä annettiin samanaikaisesti: Aleglitatsaari 0,3 mg 7 vuorokauden ajan, fenofibraatti 67 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa 11 päivän ajan, fosamprenaviiri 700 mg ja ritonaviiri 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 8 päivän ajan, ketokonatsoli 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan, rifampisiini 450 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan, silymariini 140 mg kolme kertaa vuorokaudessa 5 päivän ajan.

Kliinisissä interaktiotutkimuksissa etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, ehkäisytablettien (etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin), glipitsidin, tolbutamidin eikä midatsolaamin farmakokinetiikkaan yhteiskäytön aikana. Yhtäaikaa etsetimibin kanssa annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

*Pediatriset potilaat:* Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten määrää pediatrisilla potilailla ei tiedetä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Rosuvastatin/Ezetimib Krka on vasta-aiheinen raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisyä. HMG-CoA-reduktaasientsyymien inhibitioiden 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 tätä valmistetta käyttävä potilas tulee raskaaksi, lääkitys on lopetettava heti.

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

Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmistetta ei tule käyttää imetyksen aikana. Rotilla rosuvastatiini erittyi maitoon. Ihmisen osalta mahdollisesta erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa (ks. kohta 4.3).

Rotilla suoritettavat 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 vaikutusta uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen. Suuremmilla rosuvastatiiniannoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla. (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia rosuvastatiinin tai etsetimibin vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Ajoneuvoa ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin huomioitava, että heitehuimausta on ilmoitettu esiintyneen.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia käyttäneistä potilaista keskeytti tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi.

Rosuvastatiinin haittavaikutusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa saatuihin tietoihin ja laajaan kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen. Seuraavia haittavaikutuksia havaittiin etsetimibiä yksinään saaneilla potilailla (n = 2 396) ja niitä esiintyi enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla (n = 1 159). Näitä haittavaikutuksia havaittiin myös potilailla, jotka saivat etsetimibiä yhdessä statiinin kanssa (n = 11 308) ja niitä esiintyi enemmän kuin statiinia yksinään saaneilla potilailla (n = 9 361). Markkinoillaolon aikana esiintyneet haittavaikutukset ovat peräisin raporteista, joissa etsetimibiä on annosteltu yksinään tai yhdessä statiinin kanssa.

#### Haittavaikutustaulukko

Taulukko 2. Kliinisiin tutkimuksiin ja kauppaantulon jälkeiseen kokemukseen perustuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRAn luokitus)	Haittavaikutus	Esiintymistiheys	
		Rosuvastatiini	Etsetimibi
<i>Veri ja imukudos</i>	Trombosytopenia	Harvinainen	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema	Harvinainen	–
	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma ja anafylaksia	–	Tuntematon
<i>Umpieritys</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Yleinen	–
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Heikentynyt ruokahalu	–	Melko harvinainen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Masennus	Tuntematon	Tuntematon
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Yleinen	Yleinen
	Huimaus	Yleinen	Tuntematon

	Polyneuropatia	Hyvin harvinainen	–
	Muistinmenetys	Hyvin harvinainen	–
	Perifeerinen neuropatia	Tuntematon	–
	Unihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet)	Tuntematon	–
	Parestesiat	–	Melko harvinainen
	Myasthenia gravis	Tuntematon	–
<i>Silmät</i>	Silmämyastenia	Tuntematon	–
<i>Verisuonisto</i>	Kuumat aallot, hypertensio	–	Melko harvinainen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yskä	Tuntematon	Melko harvinainen
	Dyspnea	Tuntematon	Tuntematon
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus	Yleinen	Tuntematon
	Pahoinvointi	Yleinen	Melko harvinainen
	Vatsakipu	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus	Harvinainen	Tuntematon
	Ripuli	Tuntematon	Yleinen
	Suun kuivuminen	–	Melko harvinainen
	Gastritiitti	–	Melko harvinainen
	Ilmavaivat	–	Yleinen
	Dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksitauti	–	Melko harvinainen
<i>Maksa ja sappi</i>	Suurentuneet maksan transaminaasi- arvot	Harvinainen	–
	Keltaisuus	Hyvin harvinainen	–
	Hepatiitti	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Kolelitiaasi	–	Tuntematon
	Kolekystiitti	–	Tuntematon
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Urtikaria	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Tuntematon	–
	Erythema multiforme	–	Tuntematon
	Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Tuntematon	–
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Myalgia	Yleinen	Yleinen
	Myopatia (mukaan lukien myosiitti)	Harvinainen	Tuntematon
	Rabdomyolyyysi	Harvinainen	Tuntematon
	Nivelkipu	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia	Tuntematon	–
	Jännevaivat, joiden komplikaationa joskus repeämä	Tuntematon	–
	Selkäkipu	–	Melko harvinainen

	Lihasheikkous	–	Melko harvinainen
	Raajakipu	–	Melko harvinainen
	Lihasspasmit, niskakipu	–	Melko harvinainen
	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	Harvinainen	–
	Lihastrepeämä	Harvinainen	–
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Verivirtsaisuus	Hyvin harvinainen	–
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Gynekomastia	Hyvin harvinainen	–
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus	Yleinen	Melko harvinainen
	Turvotus	Tuntematon	–
	Perifeerinen turvotus	–	Melko harvinainen
	Väsytys	–	Yleinen
	Rintakipu, kipu	–	Melko harvinainen
<i>Tutkimukset</i>	Kohonneet ALAT- ja/tai ASAT-arvot	–	Yleinen
	Kohonnut kreatiini-fosfokinaasipitoisuus, kohonnut gammaglutamyyli-transferraasiarvo, normaalista poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset	–	Melko harvinainen

<sup>1</sup> Yleisyys riippuu olemassa olevista tai puuttuvista riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, painoindeksi (BMI)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot, ollut aiemmin todettu korkea verenpaine).

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien suhteen, haittavaikutusten esiintyvyys on usein suhteessa rosuvastatiiniannoksen suuruuteen.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

*Munuaisvaikutukset:* Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissä havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi. Annoksilla 10 mg ja 20 mg proteiinin määrä virtsassa muuttui vajaalla 1 %:lla potilaista hoidon aikana semikvantitatiivisesti arvioituna liuskatestin arvosta 0 tai ”juuri havaittava”, 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 saatujen tietojen tarkastelu ei ole osoittanut syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai progressiivisen munuaissairauden välillä.

Hematuriaa on havaittu rosuvastatiinilla hoidetuissa potilaissa ja kliiniset tutkimustiedot osoittavat, että sen esiintymistiheys on pieni.

*Luustolihasiin kohdistuvat vaikutukset:* Luustolihasvaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien lihastulehdus) ja harvoin rhabdomyolyyssia, johon on toisinaan liittynyt akuutti munuaisvaurio, on raportoitu rosuvastatiinia käyttävillä potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäville potilaille on todettu ilmaantuneen annoksesta riippuva CK-arvon nousu; useimmin kyse oli lievästä, oireettomasta ja ohimenevästä tapauksista. Jos CK-arvo on suurentunut ( $> 5$  kertaa viitealueen yläraja), hoito on syytä keskeyttää (ks. kohta 4.4).

*Maksaan kohdistuvat vaikutukset:* Muutamien rosuvastatiinia käyttäneiden potilaiden seerumin transaminaasiarvot ovat annoksesta riippuvasti suurentuneet. Tätä on havaittu myös muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien käytön yhteydessä. Valtaosa tapauksista on ollut lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- poikkeuksellisissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Rabdomyolyyisia sekä vakavia munuais- ja maksahaittavaikutuksia (pääasiassa maksan transaminaasien nousua) on raportoitu useimmin 40 mg annoksesta.

### Laboratorioarvot

Kontrolloiduissa kliinisissä etsetimibin monoterapiatutkimuksissa kliinisesti tärkeää seerumin transaminaasiarvojen nousua (ALAT ja/tai ASAT  $\geq 3$  x viitearvojen yläraja (ULN), peräkkäisissä mittauksissa) esiintyi samassa määrin etsetimibin (0,5 %) ja plasebon (0,3 %) 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 raportoitiin kreatiini-kinaasiarvoja (CK), jotka olivat  $> 10$  x viitearvojen yläraja (ULN) 4 potilaalla 1 674:stä (0,2 %), jotka saivat etsetimibiä yksinään, 1 potilaalla 786:sta (0,1 %), jotka saivat plaseboa, 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 rabdomyolyyisia kuin asianmukaisiin vertailuhoitoihin (plasebo tai statiini yksinään) (ks. kohta 4.4).

### Pediatriset potilaat

Kreatiini-kinaasiarvojen 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 (ks. kohta 4.4). Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsissa ja nuorissa kuin aikuisissa.

Tutkimuksessa, jossa oli mukana heterotsygoottista familiaalista tai ei-familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatria (6–10-vuotiaita) potilaita (n = 138), koholla olevia ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3$  x viitealueen yläraja (ULN) peräkkäisissä mittauksissa) todettiin 1,1 prosentilla (1 potilaalla) etsetimibiä saaneista ja 0 prosentilla lumelääkettä saaneista potilaista. Kohonneita kreatiini-kinaasiarvoja ( $\geq 10$  x ULN) ei ollut. Yhtään myopatiatapausta ei raportoitu.

### 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-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

## Rosuvastatiini

Maksan toimintaa ja kreatiinikinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä on potilaalle tuskin hyötyä.

## Etsetimibi

Etsetimibi siedettiin yleensä hyvin, 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 oraalisisina kerta-annoksina rotille ja hiirille 5 000 mg/kg ja koirille 3 000 mg/kg.

Etsetimibin yliannostustapauksia on raportoitu muutamia, ja useimpiin niistä ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Raportoidut haittavaikutukset eivät olleet vakavia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BA06.

## Rosuvastatiini

### Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini estää selektiivisesti ja kilpailevasti HMG-CoA-reduktaasia. Tämä entsyymi katalysoi 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n muuttumisen kolesteroliprekursoriksi mevalonaatiksi ja määrää reaktionopeuden. 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.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Rosuvastatiini pienentää seerumin suurentuneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia ja suurentaa HDL-kolesterolipitoisuutta. Rosuvastatiini pienentää myös ApoB:n, nonHDL-kolesterolin, VLDL-kolesterolin ja VLDL-triglyseridien pitoisuuksia ja suurentaa ApoA-I:n pitoisuutta (ks. taulukko 3). Rosuvastatiini pienentää myös seuraavia suhdelukuja: LDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroli sekä non-HDL-kolesteroli/HDL-kolesteroli sekä ApoB/ApoA-I.

**Taulukko 3. Annosvaste primaaria hyperkolesterolemiaa sairastavissa potilaissa (tyyppi IIa ja IIb) (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos suhteessa lähtötasoon)**

Annos	N	LDL-kolesteroli	Kokonais-kolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	nonHDL-kolesteroli	ApoB	ApoA-I
Lumelääke	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Rosuvastatiini tehoaa aikuisten hyperkolesterolemiaan silloinkin, kun potilaalla on myös hypertriglyseridemia, eikä teho riipu potilaan etnisestä taustasta, sukupuolesta eikä iästä. Se ei liioin riipu siitä, kuuluuko potilas johonkin erityisryhmään (onko hänellä diabetes tai perinnöllinen hyperkolesterolemia).

Kliinisistä kolmannen vaiheen lääketutkimuksista yhdistettyjen tietojen mukaan rosuvastatiini tehoaa valtaosalle potilaista, jotka sairastavat tyyppi IIa- tai IIb-hyperkolesterolemiaa (LDL-kolesterolin lähtötaso noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (EAS, 1998) suositukset; noin 80 % 10 mg:lla hoidetuista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa 435 heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle rosuvastatiiniannosta suurennettiin 20 mg:sta 80 mg:aan. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini vaikutti suotuisasti lipidiarvoihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Annos titrattiin 12 hoitoviikon jälkeen 40 mg:aan päivässä. LDL-kolesterolipitoisuus pienentyi 53 %, ja 33 % potilaista saavutti EAS:n asettaman kolesterolitasotavoitteen (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, mitattiin 42 homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa sairastavan potilaan vaste 20–40 mg:lle rosuvastatiinia. LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin koko potilasotoksessa 22 %.

### Etsetimibi

#### Vaikutusmekanismi

Etsetimibi kuuluu uuteen veren lipidejä vähentävien lääkeaineiden luokkaan, ja se estää selektiivisesti kolesterolin ja vastaavien 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 molekyyllitasolla on sterolien kuljettaja, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) -proteiini, joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukareunukseen ("brush border"), missä se estää kolesterolin imeytymistä ja vähentää siten suolistossa olevan kolesterolin siirtymistä maksaan; statiinit vähentävät 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 % plaseboon verrattuna.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä on tutkittu prekliinisissä tutkimuksissa. Etsetimibi esti <sup>14</sup>C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiovaskulaarinen sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannollisia kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuuteen ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolipitoisuuteen.

Etsetimibi annettuna yhdessä statiinin kanssa pienentää sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä sepelvaltimotautipotilailla, joilla on aiemmin sairastettu äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymätapahtuma.

### Kliininen teho ja turvallisuus



Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa etsetimibi joko yksin tai yhdessä statiinin kanssa vähensi merkittävästi hyperkolesterolemiata sairastavien potilaiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta.

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

Kahdeksan viikon plasebokontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 769 hyperkolesterolemiapotilasta, jotka saivat pelkkää statiinihoitoa eivätkä olleet saavuttaneet NCEP-suosituksen (National Cholesterol Education Program) mukaista LDL-kolesterolin tavoitearvoa (lähtötilanteesta riippuen 2,6–4,1 mmol/l). Näille potilaille annettiin satunnaistetusti joko etsetimibiä 10 mg tai plaseboa aikaisemman statiinihoidon lisäksi.

Niistä statiinia saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroli ei ollut tavoitetasolla tutkimuksen alkaessa (~82 %), merkittävästi useampi etsetimibi-ryhmään (72 %) kuin plaseboryhmään (19 %) satunnaistetuista potilaista oli saavuttanut LDL-kolesterolin tavoitetason, kun tutkimuksen päätemuuttuja (endpoint) saavutettiin. Vastaava LDL-kolesterolin lasku oli merkittävästi erilainen (etsetimibi 25 % ja plasebo 4 %). Aikaisempaan statiinihoitoon lisätty etsetimibi vähensi myös merkittävästi kokonaiskolesteroli-, apoB- ja triglyseridipitoisuutta ja lisäsi HDL-kolesterolipitoisuutta plaseboon verrattuna. Statiinihoitoon lisätty etsetimibi laski C-reaktiivisen proteiinin mediaania 10 % ja plasebo 0 % lähtöarvoon verrattuna.

Kahdessa satunnaistetussa 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1 719 primaarista hyperkolesterolemiata sairastavaa potilasta, 10 mg etsetimibiä vähensi merkittävästi kokonaiskolesteroli- (13 %), LDL-kolesteroli- (19 %), apoB- (14 %) ja triglyseridipitoisuutta (8 %) ja lisäsi HDL-kolesterolin pitoisuutta (3 %) plaseboon verrattuna. Etsetimibi ei vaikuttanut rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuteen plasmassa. Etsetimibi ei myöskään vaikuttanut tromboplastiiniaikaan eikä, kuten eivät muutkaan veren lipidejä vähentävät lääkkeet, vähentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

#### Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmä

##### *Kliininen teho ja turvallisuus*

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 tai 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). Verrattuna pelkkää rosuvastatiinia saaneisiin potilaisiin, merkittävästi useampi rosuvastatiini/etsetimibi-hoitoa saanut potilas saavutti ATP III LDL-kolesterolitavoitteensa (< 2,6 mmol/l; 94,0 % vs. 79,1 %; p < 0,001). sekä vapaaehtoisen LDL-kolesterolitavoitteensa (< 1,8 mmol/l) erittäin korkean riskin potilailla (79,6 % vs. 35,0 %; p < 0,001). Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmä alensi LDL-kolesterolipitoisuutta merkittävästi enemmän kuin rosuvastatiini (-69,8 % vs. -57,1 %, p < 0,001). Myös muut lipidi/lipoproteiiniprofiilin osatekijät paranivat merkittävästi (p < 0,001) rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmällä.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rosuvastatin/Ezetimib Krka -valmisteen käytöstä kohonneiden kolesteroliarvojen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Rosuvastatiini

#### Imeytyminen

Rosuvastatiinin maksimipitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 5 tuntia tabletin ottamisen jälkeen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 20 %.

#### Jakautuminen

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka vastaa pääosin kolesterolisynteesisistä 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 substraatiksi sytokromi P450-järjestelmän isoentsyymeille, joista CYP2C9:n osuus oli metaboliassa tärkein ja 2C19:n, 3A4:n ja 2D6:n osuudet olivat pienempiä. Pääasialliset tunnistetut aineenvaihduntatuotteet ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylijohtoksen aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuotoa pidetään rosuvastatiinin kliinisesti vaikuttamattomana aineenvaihduntatuotteena. Yli 90 % elimistössä kiertävän HMG-CoA-reduktaasin inhibiatioaktiivisuudesta on peräisin rosuvastatiinista.

#### Eliminaatio

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta, josta osa on imeytynyt ja osa imeytymättä, poistuu elimistöstä muuttumattomana ulosteiden mukana, ja loppu erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuma on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Kuten muut HMG-CoA-reduktaasin estäjät myös rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C membraanikuljettimen välityksellä. Tällä kuljettimella on tärkeä osuus rosuvastatiinin eliminaatioon maksasta.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Pitoisuus plasmassa suurenee suhteessa annokseen. Rosuvastatiinin farmakokineetiikka ei muutu toistuvasti päivittäin otettujen annosten myötä.

### **Erityisryhmät:**

#### *Ikä ja sukupuoli*

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokineetiikkaan aikuisten elimistössä. Altistus lapsilla ja nuorilla, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia, näyttää olevan samanlainen tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla, joilla on dyslipidemia (ks. kohta ”Pediatriset potilaat” alla).

#### *Etninen tausta*

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) mitatut rosuvastatiinin AUC- ja  $C_{max}$ -arvot ovat noin kaksinkertaiset verrattuna Euroopassa asuville valkoisille mitattuihin; aasialais-intialaisilla potilailla on osoitettu, että AUC- ja  $C_{max}$ -arvot kohoavat noin 1,3-kertaisiksi (mediaani). Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella valkoisoiden 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 N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (joiden kreatiinipuhdistuma oli < 30 ml/min) plasman rosuvastatiinipitoisuus 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  $\leq 7$ . Kahden potilaan, joiden Child-Pugh -pisteet olivat 8 ja 9, plasman rosuvastatiinipitoisuudet suurensivat. Näiden potilaiden elimistö altistui vähintään kaksinkertaiselle rosuvastatiinin määrälle verrattuna henkilöihin, joiden Child-Pugh -pisteiden arvo oli pienempi. Ei ole kokemuksia käytöstä tapauksissa, jolloin potilaan Child-Pugh -pisteet ovat > 9.

#### *Geneettinen polymorfismi*

OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien soluunottoon. Potilailla, joilla on SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisistä polymorfismeista SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA-polymorfismit liittyvät suurempaan rosuvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC-genotyyppisiin. Tämä nimenomainen genotyypitys ei ole rutiininomaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämäntyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kaksi (tabletteina annettavalla) rosuvastatiinilla tehtyä farmakokineettistä tutkimusta, joista toiseen osallistui 10–17-vuotiaita ja toiseen 6–17-vuotiaita heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavia pediatriasia potilaita (yhteensä 214 potilasta), osoitti, että pediatriisiin potilaisiin kohdistuva altistus näyttää olevan vastaava tai vähäisempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtistus oli annoksen ja ajan suhteen ennakoitavissa 2 vuoden aikana.

#### Etsetimibi

##### *Imeytyminen*

Etsetimibi imeytyy nopeasti suun kautta annettaessa ja konjugoituu merkittävässä määrin farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnissa ja etsetimibin maksimipitoisuus 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 käytettäessä 10 mg:n etsetimibi-tabletteja. Etsetimibi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään 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 10–20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus 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 <sup>14</sup>C-etsetimibiannoksen (20 mg) jälkeen etsetimibin kokonaispitoisuus vastasi noin 93 % plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ulosteeseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesti merkitystä annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavaa radioaktiivisuutta.

### **Erityisryhmät:**

#### *Pediatriset potilaat*

Etsetimibin farmakokinetiikka on samanlainen 6 vuotta täyttäneillä lapsilla ja aikuisilla. Alle 6-vuotiaiden lasten ikäryhmästä ei ole farmakokineettisiä tutkimustuloksia. Kliiniset kokemukset lasten ja nuorten hoidosta kattavat HoFH-, HeFH- ja sitosterolemiapotilaat.

#### *Ikääntyneet*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) elimistössä noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorten (18–45-vuotiaat). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vertailukelpoiset etsetimibiä saaneilla iäkkäillä ja nuorilla koehenkilöillä. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

#### *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 sairastavia 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).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kun etsetimibiä annettiin 10 mg:n kerta-annoksena vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (n = 8; kreatiniinipuhdistuman keskiarvo ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 sairastavia potilaita hoidettaessa.

Lisäksi yhdessä tämän tutkimuksen potilaassa (munuaisensiirtopotilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) etsetimibin kokonaispitoisuus nousi 12-kertaiseksi.

#### *Sukupuoli*

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla jonkin verran suurempi (noin 20 %) kuin miehillä. LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat etsetimibi-hoitoa saaneilla miehillä ja naisilla vertailukelpoiset. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Rosuvastatiini

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Erityisiä kokeita vaikutuksista hERG:iin ei ole arvioitu. Seuraavia eläinkokeissa kliinisillä annoksilla esiin tulleita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvat histopatologiset muutokset pitkäkestoisen altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin testikulaarista toksisuutta apinoilla ja koirilla.

Reproduktiotoksisuus oli ilmeistä rotilla, joiden poikueet pienenivät, poikasten paino laski ja poikasten eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset ilmaantuivat annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja ylittivät hoitoannoksen moninkertaisesti.

### Etsetimibi

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta selvittelevissä eläinkokeissa ei havaittu toksisia vaikutuksia missään kohde-elimissä. Koirilla, jotka saivat etsetimibiä ( $\geq 0,03$  mg/kg/vrk) neljän viikon ajan, sappirakon sapon 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 sulkea pois.

Etsetimibin ja statiinin yhdistelmähoidosta tehdyissä tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Jotkut näistä vaikutuksista olivat voimakkaampia kuin pelkän statiinilääkityksen aikana. Tämän katsotaan johtuvan yhdistelmähoitoon 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 500–2000 kertaa aktiivisten metabolittien AUC-arvo).

*In vivo* ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibillä yksinään tai yhdessä statiinien kanssa annettuna ei havaittu geenitoksisia vaikutuksia. Etsetimibin pitkäaikaisten karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin, sen ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rotille eikä kaniineille eikä se vaikuttanut prenataaliseen eikä postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniinien istukan, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1 000 mg/kg/vrk. Etsetimibin ja statiinien samanaikainen käyttö ei aiheuttanut epämuodostumia rotille. Tiineillä kaniineilla todettiin vähäisessä määrin luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia, häntänikamien vähenemistä). Etsetimibin ja lovastatiinin yhteiskäyttö aiheutti alkioiden kuolemaan johtaneita vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Laktoosi

Mannitoli (E421)

Krospovidoni tyyppi A

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti (E470b)

Povidoni K30

Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

#### Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Triasetiini

Keltainen rautaoksidi (E172) – 10 mg/10 mg

Punainen rautaoksidi (E172) – 20 mg/10 mg

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 90 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia, pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg/10 mg: 41631  
10 mg/10 mg: 41632  
20 mg/10 mg: 41633

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.11.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 5 mg/10 mg filmdragerade tabletter  
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 10 mg/10 mg filmdragerade tabletter  
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 20 mg/10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg/10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium) och 10 mg ezetimib.  
10 mg/10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium) och 10 mg ezetimib.  
20 mg/10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalcium) och 10 mg ezetimib.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 5 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 62,86 laktos.  
Varje 10 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 62,85 laktos.  
Varje 20 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 62,85 laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

5 mg/10 mg: Vita eller nästan vita, runda, något bikonvexa filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med "R1" på ena sidan. Tablett diameter: ca 10 mm.  
10 mg/10 mg: Svagt brunaktigt gula till svagt brungula, runda, något bikonvexa, filmgraderade tabletter med fasade kanter, märkta med "R2" på ena sidan. Tablett diameter: ca 10 mm.  
20 mg/10 mg: Svagt rosa, runda, något bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med "R4" på ena sidan. Tablett diameter: ca 10 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Primär hyperkolesterolemi/homozygot familjär hyperkolesterolemi

Rosuvastatin/Ezetimib Krka är indicerat som substitutionsbehandling som tillägg till diet och andra icke-farmakologiska behandlingar (t.ex. träning, viktminskning) hos vuxna med primär hyperkolesterolemi (heterozygot familjär och icke-familjär) eller homozygot familjär hyperkolesterolemi som är adekvat kontrollerade med de individuella substanser som ges samtidigt vid samma dos som kombinationsläkemedlet med fast dos, men som skilda preparat.

##### Förebyggande av kardiovaskulära händelser

Rosuvastatin/Ezetimib Krka är indicerat som substitutionsbehandling hos vuxna som är adekvat kontrollerade med rosuvastatin och ezetimib som ges samtidigt vid samma dos som kombinationsläkemedlet med fast dos, men som skilda preparat, för att minska risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärlsjukdom och tidigare akut koronarsyndrom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

## Dosering

Innan behandling initieras ska patienten påbörja en kolesterolsänkande diet som ska fortsätta under behandlingen.

Den rekommenderade dosen av Rosuvastatin/Ezetimib Krka är en tablett dagligen.

Före byte till Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska patienterna vara kontrollerade med stabila doser av de enskilda komponenterna som tas samtidigt. Dosen av Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska vara baserad på doserna av de enskilda komponenterna i kombinationen vid tidpunkten för byte.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka lämpar sig inte som initial behandling. Behandlingen ska inledas eller dosjustering utföras enbart med preparat som innehåller de aktiva substanserna var för sig. Då lämpliga doser uppnåtts, kan man byta till kombinationsläkemedlet med fast dos av lämplig styrka.

### Samtidig administrering av gallsyrabindare

Dosering av Rosuvastatin/Ezetimib Krka bör ske antingen  $\geq 2$  timmar innan eller  $\geq 4$  timmar efter administrering av en gallsyrabindare (se avsnitt 4.5).

### *Särskilda populationer*

#### Äldre

5 mg rosuvastatin rekommenderas som startdos för patienter över 70 år (se avsnitt 4.4). För övrigt behövs inga dosjusteringar för äldre.

#### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Rekommenderad startdos är 5 mg rosuvastatin för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 60$  ml/min). Samtliga doser av Rosuvastatin/Ezetimib Krka är kontraindicerade för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-skala 5 till 6). Behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka 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/Ezetimib Krka är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

### Etnisk tillhörighet

Ökad systemisk exponering av rosuvastatin har observerats hos asiater (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Rekommenderad startdos av rosuvastatin är 5 mg för patienter av asiatiskt ursprung.

### 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.

### Patienter predisponerade för myopati

Rekommenderad startdos är 5 mg rosuvastatin för patienter predisponerade för myopati (se avsnitt 4.4).

### 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. I situationer där samtidig administrering av dessa läkemedel med rosuvastatin är oundviklig, bör nyttan och risken med samtidig behandling och dosjusteringar av rosuvastatin noggrant övervägas (se avsnitt 4.5).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Rosuvastatin/Ezetimib Krka hos barn under 18 år har inte fastställts. Rosuvastatin/Ezetimib Krka rekommenderas inte för patienter under 18 år.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt på dagen med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Rosuvastatin/Ezetimib Krka är kontraindicerat:

- för patienter som är överkänsliga mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- för patienter med aktiv leversjukdom inkluderande oförklarade, kvarstående förhöjda aminotransferaser i serum eller vid ökning av någon aminotransferaser i serum till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- för patienter med myopati.
- för patienter som samtidigt behandlas med kombinationen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).
- för patienter som samtidigt behandlas med ciklosporin.
- under graviditet och amning samt för fertila kvinnor som inte använder sakenliga preventivmedel.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Renala effekter

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). Rapporteringsfrekvensen av allvarliga renala effekter vid användning efter lansering är högre vid dosering med 40 mg rosuvastatin. Vid rutinuppföljning av patienter som behandlas med 40 mg rosuvastatin ska en värdering av njurfunktionen övervägas.

#### Muskeleffekter

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 efter marknadsintroduktionen av ezetimib. De flesta patienter som utvecklade rabdomyolys behandlades med en statin och ezetimib samtidigt. 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 grund av muskelsymtom eller bekräftas genom ett kreatininkinasevärde (CK) > 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) ska ezetimib, statin eller annat sådant läkemedel som patienten tar samtidigt omgående sättas ut. Alla patienter som påbörjar behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska upplysas om risken för myopati och uppmanas att utan dröjsmål rapportera oförklarlig smärta, ömhet eller svaghet i musklerna (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/Ezetimib Krka ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

#### *Mätning av kreatinkinas (CK)*

För att säkerställa korrekt bedömning av mättningsresultatet, bör mätning av CK inte utföras efter träning eller när andra orsaker till ökat CK-värde kan påverka 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.

#### *Innan behandling*

Rosuvastatin/Ezetimib Krka liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör förskrivas med försiktighet till patienter med faktorer som predisponerar för myopati/rabdomyolys, såsom:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- ärftlig muskelsjukdom hos patienten eller i familjen
- tidigare muskeltoxicitet vid behandling med annan HMG-CoA reduktashämmare eller fibrat
- alkoholmissbruk
- ålder > 70 år
- situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.2)
- samtidig användning av fibrater.

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

#### *Under behandlingen*

Patienten ska uppmanas att rapportera oförklarlig muskelvärk, muskelsvaghet eller kramper omedelbart, särskilt om den är associerad med illamående eller feber. Kreatinkinasvärdet (CK) bör mätas hos dessa patienter. Behandling bör avbrytas vid kraftigt förhöjt CK-värde (> 5 gånger övre gränsen för normalvärdet) eller om muskelsymtomen är allvarliga och orsakar dagliga besvär (även om CK-värdet är ≤ 5 gånger övre gränsen för normalvärdet). Återinsättning av Rosuvastatin/Ezetimib Krka eller annan HMG-CoA-reduktashämmare med lägsta dos och under noggrann uppföljning kan övervägas om symtomen försvinner och CK-värdet återgår till det normala. Rutinkontroll av CK-värden är inte befogat för asymtomatiska patienter.

Det har förekommit rapporter om en immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med statiner, inklusive rosuvastatin. IMNM karakteriseras kliniskt av proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, vilket kvarstår trots utsättning av statinbehandling.

I kliniska studier har ingen ökad förekomst av skelettmuskelpåverkan setts hos det mindre antal patienter som samtidigt behandlats med rosuvastatin och andra läkemedel. En ökad frekvens av myosit 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 några HMG-CoA-reduktashämmare. Kombination av Rosuvastatin/Ezetimib Krka och gemfibrozil rekommenderas därför inte. Nyttan med förändring av lipidnivåer genom samtidig användning av Rosuvastatin/Ezetimib Krka och fibrater eller niacin ska noggrant övervägas mot den potentiella risken. Dosen 40 mg rosuvastatin är kontraindicerad vid samtidig användning av fibrater (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska inte användas till patienter med symtom som tyder på allvarlig akut myopati eller till patienter predisponerade för njursvikt sekundärt till rabdomyolys (t.ex. vid sepsis, hypotension, större operation, trauma, svår metabolisk-, endokrin- eller elektrolytrubbning eller vid okontrollerade krampanfall).

### Fusidinsyra

Rosuvastatin/Ezetimib Krka får inte administreras samtidigt med systemiska beredningar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådås att omedelbart uppsöka läkare om de upplever symtom på muskelsvaghet, -smärta eller -ömheter.

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/Ezetimib Krka och fusidinsyra övervägas från fall till fall och kombinationen ska endast användas under noggrann medicinsk övervakning.

### Levereffekter

Liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare bör Rosuvastatin/Ezetimib Krka användas med försiktighet av patienter med stort alkoholintag och/eller med leversjukdom i anamnesen.

Leverfunktionsprov rekommenderas innan behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka påbörjas och 3 månader efter behandlingsstart. Behandlingen med Rosuvastatin/Ezetimib Krka bör avbrytas eller dosen reduceras vid aminotransferasförhöjningar i serum över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet. Rapporteringsfrekvensen av allvarliga levereffekter (främst bestående av ökade levertransaminaser) vid användning efter lansering är högre vid dosering med 40 mg rosuvastatin.

För patienter med sekundär hyperkolesterolemi orsakad av hypotyreos eller nefrotiskt syndrom bör den underliggande sjukdomen behandlas innan terapi med Rosuvastatin/Ezetimib Krka påbörjas.

I kontrollerade studier där patienter erhållit ezetimib tillsammans med en statin, har på varandra följande förhöjda nivåer av transaminas ( $\geq 3$  gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN)) observerats. Leverfunktionsprov bör utföras när behandlingen med Rosuvastatin/Ezetimib Krka påbörjas (se avsnitt 4.8).

### Etnisk tillhörighet

Farmakokinetikstudier visar en ökad exponering hos asiater jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2, 4.3 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 hos HIV-patienter som får proteashämmare som potentialen för ökade plasmakoncentrationer av rosuvastatin bör övervägas vid behandlingsstart och upptitrering av rosuvastatindoser hos patienter som behandlas med proteashämmare. Samtidig användning av vissa proteashämmare rekommenderas inte, såvida inte dosen av rosuvastatin justeras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

### Interstitiell lungsjukdom

Undantagsvis har fall av interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig genom dyspné, icke-produktiv hosta och försämring av allmänt hälsotillstånd (trötthet, viktnedgång 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 statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte skäl för att avbryta

statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6 till 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 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 fastställt.

Om kolelitiasis misstänks hos en patient som behandlas med Rosuvastatin/Ezetimib Krka och fenofibrat, bör gallblåseundersökningar utföras och denna behandling utsättas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### Antikoagulantia

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

#### 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/Ezetimib Krka avbrytas omedelbart och en alternativ behandling bör övervägas.

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller DRESS med användning av Rosuvastatin/Ezetimib Krka, får behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka inte startas hos denna patient.

#### Hjälpämnen

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

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:* Rosuvastatin/Ezetimib Krka är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får ciklosporin (se avsnitt 4.3). 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 tabell 1). Samtidig behandling påverkade inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

I en studie med åtta njurtransplanterade patienter med kreatininclearance > 50 ml/min och inställda på en fast dos ciklosporin resulterade en 10 mg engångsdos ezetimib i en förhöjning av AUC-medelvärdet för total ezetimib med 3,4 gånger (från 2,3 till 7,9 gånger) jämfört med en frisk kontrollgrupp, som enbart fick ezetimib, från 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 exponering för totalt ezetimib jämfört med kontrollgruppen som fick enbart ezetimib. I en crossoverstudie 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 10 % minskning till 51 % ökning) för ciklosporin AUC jämfört med då enbart en 100 mg dos ciklosporin gavs. Någon kontrollerad studie

avseende effekt på ciklosporinexponering vid samtidig administrering av ezetimib och ciklosporin hos njurtransplanterade patienter 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 för rosuvastatin (se tabell 1). 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 vid steady-state respektive  $C_{\max}$  för rosuvastatin. Samtidig användning av rosuvastatin och vissa kombinationer av proteashämmare kan övervägas efter dosjusteringar av rosuvastatin baserade på förväntad ökad exponering för rosuvastatin (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5, tabell 1).

*Hämmare av transportproteiner:* Rosuvastatin är ett substrat för vissa transportproteiner inklusive OATP1B1, som är en transportör ansvarig för upptag i levern, och effluxtransportören BCRP. Samtidig administrering av rosuvastatin 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 4.5, tabell 1).

*Fibrater:* 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 kliniskt relevanta interaktioner med fenofibrat, en farmakodynamisk interaktion kan dock inträffa. Gemfibrozil, fenofibrat och andra fibrater ökar risken för myopati när de ges samtidigt med HMG-CoA reductashämmare. Detta beror troligen på att de kan orsaka myopati i monoterapi. Dessa patienter bör också börja med dosen 5 mg.

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 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. Rapporter om rabdomyolys (i några fall med dödlig utgång) har förekommit hos patienter som fått denna kombination. Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med rosuvastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår (se även avsnitt 4.4).

#### Andra interaktioner:

*Antacida:* Samtidig administrering av antacida minskade absorptionshastigheten för ezetimib, men påverkade inte biotillgängligheten av ezetimib. Den minskade absorptionshastigheten anses inte vara kliniskt signifikant.

Samtidig användning av rosuvastatin och en antacid suspension innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid resulterade i en minskning av plasmakoncentrationen av rosuvastatin med ca

50 %. Denna effekt minskade när antacida gavs 2 timmar efter rosuvastatin. Den kliniska relevansen av denna interaktion har inte studerats.

*Antikoagulantia:* Samtidig administrering av ezetimib (10 mg en gång per dag) hade ingen signifikant inverkan på biotillgängligheten för warfarin eller på protrombintiden i en studie på 12 friska män. Det finns dock rapporter, efter marknadsintroduktionen, om ökat INR (International Normalised Ratio) hos patienter som fått ezetimib i tillägg till warfarin eller fluindion. Om ezetimib ges under pågående behandling med warfarin eller någon annan antikoagulant i kumaringruppen eller fluindion bör INR följas noga (se avsnitt 4.4).

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

*Erytromycin:* Samtidig administrering av rosuvastatin och erytromycin resulterade i en minskning av AUC med 20 % och av  $C_{\max}$  med 30 % för rosuvastatin. Denna interaktion kan vara orsakad av ökad tarmmotilitet genererad av erytromycin.

*Cytokrom P450 enzymer:* Resultat från *in vitro*- och *in vivo*-studier visar att rosuvastatin varken hämmar eller inducerar cytokrom P450-isoenzymer. Rosuvastatin är dessutom svagt substrat för dessa isoenzymer. 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 (CYP)-enzymerna. Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs mellan ezetimib och läkemedel som är kända för att metaboliseras av cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 och 3A4 eller N-acetyltransferas.

*Kolestyramin:* Kolestyramin minskade AUC-medelvärdet för totalt ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med cirka 55 %. Den ytterligare sänkningen av LDL-kolesterol genom tillägg av ezetimib till kolestyramin kan reduceras beroende på denna interaktion (se avsnitt 4.2).

*Digoxin:* Baserat på data från specifika interaktionsstudier förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med digoxin.

*Oralt antikonceptionsmedel/Hormonell substitutionsbehandling (HRT):* Samtidig användning av rosuvastatin och ett oralt antikonceptionsmedel resulterade i ökning av AUC för etinylöstradiol och norgestrel med 26 % respektive 34 %. De ökade plasmanivåerna bör tas i beaktande vid val av oralt antikonceptionsmedel. Det finns inga farmakokinetiska data från samtidig behandling med rosuvastatin och HRT; därför kan en liknande effekt inte uteslutas. Kombinationen har dock använts i stor omfattning av kvinnor i kliniska studier och tolererades då väl.

*Interaktioner som kräver dosjusteringar av rosuvastatin (se även tabell 1):* 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 dos på 5 mg en gång dagligen av 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 av 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).

Om ett läkemedel observeras öka AUC för rosuvastatin mindre än 2-faldigt, behöver startdosen inte sänkas men försiktighet bör iaktas om dosen av rosuvastatin höjs till över 20 mg.

*Tikagrelor:* Tikagrelor kan påverka renal utsöndring 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 minskad njurfunktion, ökad CPK-nivå och rabdomyolys.

**Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på exponeringen för rosuvastatin (AUC; i fallande storleksordning) från publicerade kliniska prövningar**

2-faldig eller högre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Samtidigt administrerat läkemedel	Rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg + voxilaprevir 100 mg OD, 15 dagar	10 mg, enkeldos	7,4-faldig ↑
Ciklosporin 75 mg BID till 200 mg BID, 6 månader	10 mg OD, 10 dagar	7,1-faldig ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dagar	5 mg, enkeldos	5,2-faldig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagar	5 mg, enkeldos	3,8-faldig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagar	10 mg, enkeldos	3,1-faldig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkeldos	2,7-faldig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagar	5 mg, enkeldos	2,6-faldig ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagar	10 mg, enkeldos	2,3-faldig ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	5 mg OD, 7 dagar	2,2-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, enkeldos	2-faldig ↑
Mindre än 2-faldig ökning av AUC för rosuvastatin		
Samtidigt administrerat läkemedel	Rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	1,9-faldig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	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, enkeldos	1,4-faldig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ej tillgänglig	1,4-faldig ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dagar	10 mg, enkeldos	1,4-faldig ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dagar	10 mg, OD, 14 dagar	1,2-faldig ↑**
Minskning av AUC för rosuvastatin		
Samtidigt administrerat läkemedel	Rosuvastatin	Förändring av AUC* för rosuvastatin
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	80 mg, enkeldos	20 % ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagar	20 mg, enkeldos	47 % ↓

\*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 "↑", minskning som "↓".

---

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

AUC = area under kurvan; OD = en gång dagligen; BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

---

Följande läkemedel/kombinationer hade ingen klinisk signifikant effekt på AUC-förhållandet för rosuvastatin vid samtidig administrering: aeglitazar 0,3 mg, 7 dagar; fenofibrat 67 mg TID, 7 dagar; flukonazol 200 mg OD, 11 dagar; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagar; ketokonazol 200 mg BID, 7 dagar; rifampin 450 mg OD, 7 dagar; silymarin 140 mg TID, 5 dagar.

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte ezetimib farmakokinetiken för dapson, dextrometorfan, digoxin, perorala antikonceptionsmedel (etinylöstradiol och levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam vid samtidig administrering. När cimetidin gavs tillsammans med ezetimib påverkades inte biotillgängligheten för ezetimib.

*Pediatrisk population:* Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är inte känd.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Rosuvastatin/Ezetimib Krka är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.3).

##### Graviditet

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod.

Då kolesterol och andra produkter i kolesterolsyntesen är nödvändiga för fostrets utveckling överväger den potentiella risken med HMG-CoA-reduktashämning nyttan med behandlingen för gravida kvinnor. Data från djurstudier har givit vissa bevis för reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Om en patient blir gravid under behandling med detta läkemedel ska behandlingen omedelbart avbrytas.

Det finns inga kliniska data tillgängliga gällande användning av ezetimib under graviditet. Data från djurstudier med ezetimib i monoterapi tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

##### Amning

Rosuvastatin/Ezetimib Krka ska inte användas under amning. Hos råttor utsöndras rosuvastatin i mjölken. Det finns inga data avseende utsöndring i mjölken hos människa (se avsnitt 4.3).

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

##### Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga från kliniska studier avseende effekten av ezetimib på fertilitet hos människa. Ezetimib hade ingen effekt på han- och honråttors fertilitet. Rosuvastatin visade testikulär toxicitet hos apor och hundar vid högre doser (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Påverkan av rosuvastatin eller ezetimib på förmågan att köra bil eller använda maskiner har inte studerats. Patienter som kör bil eller använder maskiner bör notera att yrsel kan uppträda.

#### **4.8 Biverkningar**

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )



- Mycket sällsynta (< 1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

### 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 kontrollerade kliniska studier avbröt studien pga. biverkningar.

Rosuvastatins biverkningsprofil baseras på data från kliniska studier och omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktion. Följande biverkningar observerades hos patienter som fick ezetimib ensamt (n = 2 396) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick placebo (n = 1 159) eller hos patienter som fick ezetimib tillsammans med en statin (n = 11 308) och förekom i större utsträckning än hos patienter som fick en statin ensamt (n = 9 361). Biverkningar efter godkännandet av läkemedlet erhöles från rapporter om ezetimib givet antingen ensamt eller tillsammans med en statin.

### Tabell över biverkningar

Tabell 2. Biverkningar baserade på data från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion

MedDRA Organsystem	Biverkning	Frekvens	
		Rosuvastatin	Ezetimib
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Trombocytopeni	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	Överkänslighetsreaktioner inklusive angioödem	Sällsynta	–
	Överkänslighet inkluderande hudutslag, urtikaria, anafylaxi och angioödem	–	Ingen känd frekvens
<i>Endokrina systemet</i>	Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Vanliga	–
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit	–	Mindre vanliga
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	Depression	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga
	Yrsel	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Polyneuropati	Mycket sällsynta	–
	Minnestförlust	Mycket sällsynta	–
	Perifer neuropati	Ingen känd frekvens	–
	Sömnstörningar (inklusive insomni och mardrömmar)	Ingen känd frekvens	–
	Parestesi	–	Mindre vanliga
	Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens	–
<i>Ögon</i>	Okulär myasteni	Ingen känd frekvens	–
<i>Vaskulära sjukdomar</i>	Blodvällning, hypertoni	–	Mindre vanliga
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>	Hosta	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Dyspné	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

<i>Magtarmkanalen</i>	Förstoppning	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Illamående	Vanliga	Mindre vanliga
	Buksmärta	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Diarré	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Muntorrhet	–	Mindre vanliga
	Gastrit	–	Mindre vanliga
	Flatulens	–	Vanliga
	Dyspepsi, gastroesofagal reflux	–	Mindre vanliga
<i>Lever och gallvägar</i>	Förhöjda levertransaminaser	Sällsynta	–
	Ikterus	Mycket sällsynta	–
	Hepatit	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Kolelitis	–	Ingen känd frekvens
	Kolecystit	–	Ingen känd frekvens
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	Klåda	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Utslag	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom	Ingen känd frekvens	–
	Erythema multiforme	–	Ingen känd frekvens
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Ingen känd frekvens	–
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi	Vanliga	Vanliga
	Myopati (inklusive myosit)	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Artralgi	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Immunmedierad nekrotiserande myopati	Ingen känd frekvens	–
	Sensjukdomar, ibland med ruptur som komplikation	Ingen känd frekvens	–
	Ryggvärk	–	Mindre vanliga
	Muskelsvaghet	–	Mindre vanliga
	Smärta i extremiteter	–	Mindre vanliga
	Muskelkramper, nacksmärta	–	Mindre vanliga

	Lupusliknande syndrom	Sällsynta	–
	Muskelruptur	Sällsynta	–
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	Hematuri	Mycket sällsynta	–
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>	Gynekomasti	Mycket sällsynta	–
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	Asteni	Vanliga	Mindre vanliga
	Ödem	Ingen känd frekvens	–
	Perifert ödem	–	Mindre vanliga
	Trötthet	–	Vanliga
	Bröstmärta, smärta	–	Mindre vanliga
<i>Utredningar</i>	Förhöjda värden av ALAT och/eller ASAT	–	Vanliga
	Förhöjt CPK, förhöjda värden av $\gamma$ -glutamyltransferas, onormalt leverfunktionstest	–	Mindre vanliga

<sup>1</sup>Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare tenderar frekvensen av biverkningarna med rosuvastatin att vara dosberoende.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

*Renala effekter:* Proteinuri, huvudsakligen tubulär, har påvisats med urinsticka hos patienter som behandlats med rosuvastatin. Mängden protein i urin förändrades från 0 eller ”spår” till 2+ eller mer 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 0 eller ”spår” till 1+. I de flesta fall minskar och försvinner proteinurin spontant vid fortsatt behandling. Granskning av data från kliniska studier och erfarenheter efter lansering fram tills idag har inte visat på något kausalt 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 vid 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 bör avbrytas vid förhöjt CK-värde ( $> 5$  gånger övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.4).

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

Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Undantagsvis fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

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

#### Laboratorievärden:

I kontrollerade kliniska studier med ezetimib i 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 CK > 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).

#### Pediatrik population

Förhöjda kreatinkinasvärden > 10 x ULN och muskelsymtom efter motion eller ökad fysisk aktivitet observerades oftare i en 52-veckors klinisk studie på barn och ungdomar än hos vuxna (se avsnitt 4.4). För övrigt var säkerhetsprofilen för rosuvastatin hos barn och ungdomar jämförbar med den för vuxna.

I en studie med ezetimib 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 ( $\geq 3$  gånger ULN i konsekutiva tester) hos 1,1 % (1 patient) i gruppen med ezetimib jämfört med 0 % i placebogruppen. Man såg inga förhöjda värden av CK ( $\geq 10$  gånger ULN). Inga fall av myopati rapporterades.

#### 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](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

I händelse av överdosering bör symtomatiska och stödjande åtgärder vidtas.

#### Rosuvastatin

Leverfunktion och CK-värden bör övervakas. Hemodialys är troligen inte till någon nytta.

#### Ezetimib

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 oönskade effekterna var inte allvarliga.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna; HMG CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodiferingsmedel. ATC-kod: C10BA06.

#### Rosuvastatin

##### Verkningsmekanism

Rosuvastatin är en selektiv och kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbestämmande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metylglutaryl coenzym 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.

##### Farmakodynamisk effekt

Rosuvastatin sänker förhöjda serumnivåer av 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 3). Rosuvastatin minskar LDL/HDL, total kolesterol/HDL, non-HDL/HDL och ApoB/ApoA-I kvoterna.

**Tabell 3 Dos-respons för patienter med primär hyperkolesterolemi (typ IIa och IIb) (genomsnittlig förändring från baseline i procent)**

Dos	N	LDL	Totalkolesterol	HDL	TG	nonHDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutiskt svar ses inom 1 vecka efter påbörjad behandling och 90 % av maximalt svar uppnås inom 2 veckor. Maximalt svar uppnås oftast inom 4 veckor och kvarstår vid fortsatt behandling.

##### Klinisk effekt och säkerhet

Rosuvastatin är effektivt för vuxna patienter med hyperkolesterolemi, med eller utan hypertriglyceridemi, oberoende av etnisk grupp, kön och ålder samt för särskilda patientgrupper såsom diabetiker och patienter med familjär hyperkolesterolemi.

Poolade fas III data visar att rosuvastatin är effektivt för behandling av majoriteten av patienter med typ IIa och IIb hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol ca 4,8 mmol/l vid baseline) till behandlingsmål fastställda av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ca 80 % av patienterna behandlade med 10 mg nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (EAS; < 3 mmol/l).

I en stor studie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi behandlades 435 patienter med 20 mg till 80 mg rosuvastatin via forcerad titrering. Samtliga doser av rosuvastatin visade en positiv effekt på lipidfraktioner och att nå uppställda behandlingsmål. Efter titrering till 40 mg dagligen (12 veckors behandling) hade LDL-kolesterol sänkts med 53 %. Trettio procent (33 %) av patienterna nådde behandlingsmål för LDL-kolesterol (EAS; < 3 mmol/l).

I en öppen studie (forcerad titrering) med 42 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi utvärderades patienternas svar på rosuvastatin 20–40 mg. I den totala studiepopulationen var den genomsnittliga LDL-sänkningen 22 %.

## Ezetimib

### Verkningsmekanism

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)-protein, som svarar för upptaget av kolesterol och fytosteroler i tarmen.

Ezetimib verkar i tarmslemhinnans tarmludd där det hämmar absorption av kolesterol, vilket minskar mängden tarmkolesterol som transporteras till levern; statiner minskar kolesterolsyntesen i levern och tillsammans ger dessa olika verkningsmekanismer en kompletterande kolesterolsänkning. I en två veckors klinisk studie på 18 patienter med hyperkolesterolemi hämmade ezetimib absorptionen av intestinallyt kolesterol med 54 % jämfört med placebo.

### Farmakodynamisk effekt

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

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

Behandling med ezetimib tillsammans med statiner minskar risken för kardiovaskulära händelser hos patienter med kranskärslsjukdom och akut koronarsjukdom i sjukdomshistorien.

### Klinisk effekt och säkerhet

I kontrollerade kliniska studier sänkte ezetimib, antingen som monoterapi eller tillsammans med en statin, signifikant nivåerna av totalkolesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) och triglycerider (TG) och ökade nivåerna av HDL-C hos patienter med hyperkolesterolemi.

### Primär hyperkolesterolemi

I en dubbelblind, placebokontrollerad, 8-veckors studie randomiserades 769 patienter med pågående statinbehandling i monoterapi för hyperkolesterolemi som inte nått NCEP:s (National Cholesterol Education Program) LDL-C mål (2,6 till 4,1 mmol/l [100 till 160 mg/dl] beroende på sjukdomsbakgrund), till antingen 10 mg ezetimib eller placebo i tillägg till den pågående statinbehandlingen.

Bland statinbehandlade patienter som inte nått LDL-C målet vid baseline (~82 %), nådde signifikant fler patienter som randomiserats till ezetimib (72 %) målet för LDL-C jämfört med patienter som randomiserats till placebo (19 %) när studiens effektmått nåddes. Motsvarande nivå-sänkningar av LDL-C var signifikant skilda (25 % respektive 4 % för ezetimib mot placebo). Dessutom sänkte ezetimib i kombination med statin signifikant nivåerna av total-C, Apo B och TG samt höjde nivån av HDL-C, jämfört med placebo. Ezetimib eller placebo som tillägg till statinbehandling reducerade medianhalten av c-reaktivt protein med 10 % respektive 0 % från utgångsvärdet.

I två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade, 12-veckors studier på 1 719 patienter med primär hyperkolesterolemi sänkte ezetimib 10 mg signifikant total-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) och TG (8 %), samt ökade HDL-C (3 %) jämfört med placebo. Ezetimib påverkade inte plasmakoncentrationerna av de fettlösliga vitaminerna A, D och E och hade ingen effekt på protrombintiden. I likhet med andra lipidsänkande medel försämrade ezetimib inte binjurebarkens produktion av ACTH.

## Rosuvastatin/ezetimib

### Klinisk effekt och säkerhet

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). Poolade data visade att ett tillägg av ezetimib till en stabil rosuvastatinbehandling på 5 mg eller 10 mg sänkte LDL-kolesterol med 21 %. Ett fördubblande av rosuvastatindosen till 10 mg eller 20 mg gav däremot en sänkning av LDL-kolesterol 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-kolesterol 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-kolesterol 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-kolesterolmål ( $< 2,6$  mmol/l, 94 % vs. 79,1 %,  $p < 0,001$ ) och det valfria LDL-målet ( $< 1,8$  mmol/l) för patienter med mycket hög risk (79,6 % vs. 35,0 %,  $p < 0,001$ ). Kombinationen rosuvastatin/ezetimib sänkte LDL-kolesterol betydligt mer än rosuvastatin (-69,8 % vs. -57,1 %,  $p < 0,001$ ). Andra komponenter av lipid/lipoproteinprofilen förbättrades också betydligt ( $p < 0,001$ ) med rosuvastatin/ezetimib.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rosuvastatin/Ezetimib Krka för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av förhöjd kolesterollhalt (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Rosuvastatin

#### Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av rosuvastatin 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-C-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*-metabolismstudier på humana hepatocyter indikerar att rosuvastatin är svagt substrat för cytokrom P450-baserad metabolism. CYP2C9 är det isoenzym som är huvudsakligen involverat och CYP2C19, CYP3A4 och CYP2D6 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 kliniskt inaktiv. Rosuvastatin står för mer än 90 % av cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet.

#### Eliminering

Ca 90 % av rosuvastatin utsöndras oförändrat i faeces (kombination av absorberad och icke-absorberad aktiv substans) och resterande del utsöndras i urin. Ca 5 % utsöndras oförändrat i urin. Halveringstiden i plasma är ca 19 timmar. Halveringstiden för eliminering ökar inte med ökande dos. Genometrisk medelplasmaclearance är ca 50 l/h (variationskoefficient 21,7 %). Liksom för andra

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen av rosuvastatin ökar proportionellt med ökad dos. Ingen förändring i farmakokinetiska egenskaper ses efter flera dagliga doser.

#### **Särskilda patientgrupper:**

##### *Ålder och kön*

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för rosuvastatin har setts beroende på ålder eller kön hos vuxna. Farmakokinetiken för rosuvastatin hos barn och ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi förefaller vara liknande som hos vuxna frivilliga (se "Pediatrisk population" nedan).

##### *Etnisk tillhörighet*

Farmakokinetikstudier visar en ca tvåfaldig ökning av median AUC och  $C_{max}$  hos asiater (japaner, kineser, filippinare, vietnameser och koreaner) jämfört med kaukasier; Asiatisk-indiska patienter 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 av rosuvastatin 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 förändring av koncentrationen av rosuvastatin hos personer med Child-Pugh score 7 eller lägre. Hos två personer med Child-Pugh score 8 och 9 sågs dock en ökad plasmakoncentration av rosuvastatin på minst 2 gånger jämfört med personer med lägre Child-Pugh score. Det finns ingen erfarenhet från patienter med Child-Pugh score 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 i klinisk praxis, men för patienter som man vet har dessa typer av polymorfismer rekommenderas en lägre daglig dos av rosuvastatin.

##### *Pediatrisk population*

Två farmakokinetiska studier med rosuvastatin (i tablettform) givet till pediatrika patienter i åldern 10 till 17 eller 6 till 17 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (totalt 214 patienter) visade att exponeringen hos pediatrika 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 när läkemedlet gavs som ezetimib 10 mg tabletter. Ezetimib kan tas med eller utan föda.

#### Distribution

Ezetimib och ezetimibglukuronid binds till 99,7 % respektive 88–92 % till 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.

#### Elimination

Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-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:**

#### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken för ezetimib är jämförbar för barn  $\geq 6$  år och vuxna. Det finns inga farmakokinetiska data tillgängliga för den pediatrika patientgruppen  $< 6$  års ålder. Kliniska erfarenheter från barn och ungdomar inkluderar patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller sitosterolemi.

#### *Äldre*

Plasmakoncentrationerna för total ezetimib är ca 2 gånger högre bland äldre ( $\geq 65$  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.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib var medelvärdet av exponeringen (AUC) för total 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).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Efter en engångsdos om 10 mg ezetimib till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ( $n = 8$ , medelvärde för kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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.

#### *Kön*

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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### 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 kliniska doser var följande: I toxicitetsstudier vid upprepad dosering observerades histopatologiska leverförändringar, troligen på grund av den farmakologiska effekten av rosuvastatin hos mus, 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 var flera gånger högre än 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 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.

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. Myopati förekom hos råttor endast efter exponering för doser flera gånger högre än den terapeutiska dosen för människa (cirka 20 gånger högre AUC-nivå för statiner och 500 till 2 000 gånger högre än 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.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Laktos

Mannitol (E421)

Krospovidon typ A  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat (E470b)  
Povidon K30  
Natriumlaurilsulfat (E487)  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering:

Laktosmonohydrat  
Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Gul järnoxid (E172) – för 10 mg/10 mg  
Röd järnoxid (E172) – för 20 mg/10 mg

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning (OPA/A/PVC//Al): 10, 30, 90 och 100 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/10 mg: 41631  
10 mg/10 mg: 41632  
20 mg/10 mg: 41633

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.11.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).