

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rozetin 10 mg/10 mg potahované tablety

Rozetin 20 mg/10 mg potahované tablety

Rozetin 40 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Rozetin 10 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,40 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídající 10 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Rozetin 20 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 20,80 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídající 20 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Rozetin 40 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 41,60 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídající 40 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Rozetin 10 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 190,47 mg laktosy).

Rozetin 20 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 190,47 mg laktosy).

Rozetin 40 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 205,54 mg monohydrátu laktosy (což odpovídá 195,26 mg laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Rozetin 10 mg/10 mg: béžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a s vyraženým „EL4“ na jedné straně.

Rozetin 20 mg/10 mg: žluté, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a s vyraženým „EL3“ na jedné straně.

Rozetin 40 mg/10 mg: bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s průměrem přibližně 10 mm a s vyraženým „EL2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární hypercholesterolemie/homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Rozetin je indikován k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, jako doplněk diety k léčbě primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient má být na vhodné hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Rozetin musí v dietě pokračovat.

Přípravek Rozetin není vhodný pro počáteční léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud je třeba, mají být prováděny s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci odpovídajících sil.

Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě.

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Rozetin denně.

Současné podávání se sekvestrantem žlučových kyselin

Přípravek Rozetin je nutno podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimib + rosuvastatin u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování.

Starší pacienti

U pacientů > 70 let se doporučuje úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování, pokud je třeba, mají být prováděny s jednosložkovými přípravky a teprve po nastavení vhodných dávek lze přejít na fixní kombinaci odpovídajících sil.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 až 6) není nutná úprava dávkování. Léčba přípravkem Rozetin se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pughovo skóre 7 až 9) nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre > 9) (viz body 4.4 a 5.2.).

Přípravek Rozetin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu.

Dávka přípravku Rozetin 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin. Užívání přípravku Rozetin u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno pro všechny dávky (viz body 4.3 a 5.2).

Rasa

U asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Fixní kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování mají být prováděny s jednosložkovými přípravky.

Přípravek Rozetin 40 mg/10 mg potahované tablety je u těchto pacientů kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Genetický polymorfismus

Specifické typy geneticky podmíněného polymorfismu mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů s takovými známými typy polymorfismu se doporučuje podávat nižší denní dávku přípravku Rozetin.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů s predispozičními faktory k myopatii je 5 mg

(viz bod 4.4). Fixní kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. Zahájení léčby nebo úprava dávkování mají být prováděny s jednosložkovými přípravky.

Přípravek Rozetin 40 mg/10 mg potahované tablety je u některých těchto pacientů kontraindikován (viz bod 4.3).

Souběžná léčba

Rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je přípravek Rozetin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakce s těmito transportními proteiny (např. cyklosporin a některé inhibitory proteáz včetně kombinací ritonaviru a atazanaviru, lopinaviru a/nebo tipranaviru; viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, je třeba zvážit alternativní možnosti léčby a pokud je to nezbytné, zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Rozetin. V případech, kdy je současná léčba těmito přípravky s přípravkem Rozetin nevyhnutelná, je nutné pečlivě zvažovat poměr prospěchu a rizika současné léčby a úpravu dávkování rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Tablety se užívají perorálně.

Přípravek Rozetin se má užívat jednou denně, vždy ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření (viz bod 4.6).
- U pacientů s aktivním onemocněním jater nebo s přetrvávajícím nevysvětleným zvýšením koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad 3násobek horní hranice normálu (ULN) (viz bod 4.4).
- U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.4).
- U pacientů s myopatií (viz bod 4.4).
- U pacientů, kteří současně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).
- U pacientů, kteří současně užívají cyklosporin (viz bod 4.5).

Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří:

- středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min),
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch,
- předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy, nebo fibrátů,
- nadměrné požívání alkoholu,
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu,
- asijský původ,
- současné užívání fibrátů

Viz body 4.4, 4.5 a 5.2.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je četnost hlášení výskytu rhabdomyolýzy v souvislosti s rosuvastatinem v postmarketingovém sledování vyšší u dávky 40 mg.

V postmarketingovém sledování účinků ezetimibu byly popsány případy myopatie a rhabdomyolýzy.

Avšak rhabdomyolýza byla v monoterapii ezetimibem pozorována velmi vzácně, a stejně tak velmi vzácně byla pozorována při přidání ezetimibu k ostatním lékům, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy.

Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), je nutno přípravek Rozetin a veškeré ostatní léky, které pacient současně užívá, okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Rozetin, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o jakékoli nevysvětlitelné svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti (viz bod 4.8).

Myasthenia gravis

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Rozetin musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá stanovovat po fyzické námaze nebo za přítomnosti jiné možné příčiny zvýšení hladin CK, která může zkreslit výsledek. Pokud jsou hladiny CK před zahájením léčby významně zvýšené ($> 5 \times \text{ULN}$), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní. Jestliže opakovaná kontrola před zahájením léčby potvrdí $\text{CK} > 5 \times \text{ULN}$, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

S opatrností je třeba přistupovat k pacientům s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří:

- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza hereditárních svalových onemocnění,
- předcházející anamnéza muskulární toxicity po podání jiného inhibitoru HMG-CoA reduktázy nebo fibrátu,
- nadměrné užívání alkoholu,
- věk > 70 let,
- situace, kdy může dojít k zvýšení plazmatických hladin (viz body 4.2, 4.5 a 5.2),
- současné užívání fibrátů.

U těchto pacientů má být posouzeno riziko léčby v souvislosti s možným přínosem a je doporučeno klinické monitorování. Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny ($> 5 \times \text{ULN}$) nemá se léčba zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu CK. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny CK ($> 5 \times \text{ULN}$) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$), je třeba léčbu přerušit. Pokud příznaky odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby rosuvastatinem nebo alternativním inhibitorem HMG-CoA reduktázy v nejnižší dávce a důkladně pacienta sledovat. U asymptomatických pacientů není nutné pravidelně sledovat hladiny CK. Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizovaná proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává bez ohledu na přerušení léčby statiny.

V klinickém hodnocení nebyl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin a souběžnou léčbu prokázán zvýšený výskyt nežádoucích účinků na kosterní sval. Avšak u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s

cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto se nedoporučuje kombinace rosuvastatinu a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním rosuvastatinu a fibrátů nebo niacinu má být pečlivě porovnán s možnými riziky takových kombinací. Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikovaná při současném užívání fibrátů (viz body 4.5 a 4.8).

Přípravek Rozetin se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii nebo predisponovaným k rozvoji selhání ledvin v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, těžké metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

Účinky na játra

V kontrolovaných studiích společného podávání přípravků u pacientů, kteří dostávali ezetimib se statinem, bylo opakovaně pozorováno zvýšení transamináz (≥ 3 krát horní hranice normálu [ULN]). Před začátkem a tři měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek horního limitu normálních hodnot. Četnost hlášení výskytu závažných jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) v postmarketingovém sledování je vyšší u dávek 40 mg.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem, je třeba vyléčit základní onemocnění před zahájením léčby rosuvastatinem.

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nedoporučuje přípravek Rozetin podávat (viz bod 5.2).

Onemocnění jater a alkohol

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je třeba opatrnosti při použití rosuvastatinu u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin ve vyšších dávkách, především 40 mg, byla při vyšetření moči diagnostickými proužky zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Nález byl ve většině případů přechodného nebo občasného charakteru. Neprokázalo se, že by proteinurie předcházela akutnímu či progresivnímu onemocnění ledvin (viz bod 4.8). Během postmarketingového sledování byla četnost hlášení závažných renálních příhod vyšší u dávky 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg se má zvážit sledování funkce ledvin během rutinních kontrol.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hladinu hyperglykemie, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo snížením vaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, zvýšení triglyceridů, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu mellitu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů majících hodnoty glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Intersticiální plicní onemocnění

Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění byly hlášeny při užívání některých statinů, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Konkrétní příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud u pacienta existuje podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je

třeba léčbu statiny ukončit.

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s různými inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit jak prospěch z léčby přípravkem Rozetin na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu (viz body 4.2 a 4.5).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny (viz body 4.3 a 4.5). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím přípravek Rozetin a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Rozetin přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Viz body 4.3 a 4.5.

Kyselina fusidová

Přípravek Rozetin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. U pacientů současně užívajících kyselinu fusidovou a statiny byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je nutné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Rozetin a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Rozetin okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Rozetin rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Rozetin již nikdy znovu zahajovat.

Rasa

Výsledky farmakokinetických studií ukazují zvýšenou expozici rosuvastatinu u asijské populace ve srovnání s příslušníky bělošské populace (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

aKombinace ezetimib+rosuvastatin se nedoporučuje užívat dětem a dospívajícím do 18 let věku vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Přípravek Rozetin obsahuje monohydrát laktosy a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo s malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Cyklosporin

Současné podávání přípravku Rozetin spolu s cyklosporinem je kvůli obsahu rosuvastatinu kontraindikováno (viz bod 4.3). Během současného podávání rosuvastatinu a cyklosporinu došlo k 7násobnému zvýšení plazmatických koncentrací rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz Tabulka 1). Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podání jedné 10mg dávky ezetimibu k 3,4násobnému (rozmezí 2,3 až 7,9násobnému) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n = 17). V jiné studii, se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohočetnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoucestné zkřížené studii provedené u 12 zdravých subjektů, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Gemfibrozil a další přípravky snižující lipidy

Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4).

Nedoporučované kombinace

Fibráty a další přípravky snižující hladinu lipidů

U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8). Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát).

Současné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno. Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči, které vede k cholelitiáze. Ve studiích na zvířatech, ezetimib zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči, avšak nikoli u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Současné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zdvojnásobení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná farmakokinetická interakce s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce.

Gemfibrozil, fenofibrát, další fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové), které snižují hladinu lipidů ($\geq 1\text{g/den}$), zvyšují riziko myopatie při podávání současně s inhibitorem HMG-CoA reduktázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolat myopatii, pokud se podávají samostatně. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4).

Inhibitory proteáz

Současné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz Tabulka 1). Ve farmakokinetické studii u zdravých

dobrovolníků bylo současné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) spojeno s přibližně 3násobným a 7násobným zvýšením AUC rosuvastatinu, resp. C_{max} . Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Inhibitory transportních proteinů

Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Současné podávání rosuvastatinu s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5 Tabulka 1).

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou, nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Také viz bod 4.4.

Ostatní interakce

Enzymy cytochromu P450

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto isoenzymy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antacida

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou. Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo dvě hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl studován.

Kolestyramin

Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Antikoagulancia, antagonisté vitamínu K

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný signifikantní vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii u 12 zdravých mužů. Avšak v postmarketingových zprávách se objevily informace o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je přípravek Rozetin přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, musí být INR

patříčně sledován (viz bod 4.4).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiná kumarinová antikoagulanca) vést ke zvýšení INR. Přerušení léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je žádoucí kontrola INR.

Erythromycin

Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo ke 20% zmenšení AUC(0-t) a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Příčinou této interakce může být zvýšení motility střeva vyvolané erythromycinem.

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba

Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U žen užívajících současně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována. V klinických interakčních studiích neměl ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Statiny

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Jiná léčiva

Na základě údajů získaných z interakčních studií s rosuvastatinem se neočekává žádná klinicky významná interakce s digoxinem. V klinických interakčních studiích neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin, podávaný současně s ezetimibem, neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Ezetimib/rosuvastatin

Současné podávání rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg vedlo k 1,2násobnému zvýšení AUC rosuvastatinu u subjektů s hypercholesterolemií (Tabulka 1). Farmakodynamickou interakci mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze z hlediska nežádoucích účinků vyloučit (viz bod 4.4).

Tikagrelor

Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka 1)

Pokud je nutné současně podávat rosuvastatin s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, musí být dávkování rosuvastatinu upraveno. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání rosuvastatinu 40 mg podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. rosuvastatin 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a rosuvastatin 10 mg v kombinaci s ritonavirem/atazanavirem (3,1násobné zvýšení).

Tabulka 1: Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikosti) z publikovaných klinických studií

2násobné nebo větší než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosvastatinu	Změna AUC* rosvastatinu
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) jednou denně po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamide 600 mg, BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg, OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobný ↑
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg / ritanovir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Clopidogrel 300 mg úvodní dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosvastatinu	Změna AUC* rosvastatinu
Eltrombopag 75 mg OD, 10 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg / ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	** 1,4násobný ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dnů	10 mg OD, 14 dnů	** 1,2násobný ↑
Snížení AUC rosvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosvastatinu	Změna AUC* rosvastatinu
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
* Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi současným podáváním a samotným rosvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako „↑“, snížení jako „↓“. ** Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr. AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně		

Následující léčivé přípravky/kombinace neměly klinicky významný účinek na poměr AUC rosuvastatinu při současném podávání:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 dnů dávkování; fenofibrát 67 mg 7 dnů dávkování TID; flukonazol 200 mg 11 dnů OD dávkování; fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg 8 dní BID dávkování; ketokonazol 200 mg 7 dnů BID dávkování; rifampicin 450 mg 7 dnů dávkování OD; silymarin 140 mg 5 dnů TID dávkování.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Rozetin je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční metody.

Těhotenství

O použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie na zvířatech zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné produkty biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Rozetin, je nutné léčbu okamžitě přerušit.

Kojení

Studie na potkaních prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do mateřského mléka žen.

U laboratorních potkanů se rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do mateřského mléka u lidí (viz bod 4.3).

Fertilita

O vlivu ezetimibu nebo rosuvastatinu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů, rosuvastatin ve vyšších dávkách prokázal testikulární toxicitu u opic a psů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však třeba brát v úvahu, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné ze složek (ezetimib nebo rosuvastatin) by mohly být také potenciálními nežádoucími účinky u přípravku Rozetin.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům nebo spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům.

Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence uváděných nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placeba. Podobně byla míra vysazení přípravku z důvodu nežádoucích účinků srovnatelná mezi ezetimibem a placebem.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

Podle dostupných údajů užívalo v klinických studiích kombinaci rosuvastatinu a ezetimibu 1200 pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, souvisejícími s léčbou kombinací ezetimib + rosuvastatin u pacientů s hypercholesterolemií, jsou podle údajů z publikované literatury zvýšené jaterní transaminázy, gastrointestinální obtíže a bolest svalů.

Jde o známé nežádoucí účinky léčivých látek. Pokud jde o nežádoucí účinky, nelze však vyloučit farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem (viz bod 5.2.)

Tabulka nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je definována podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných dat nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	trombocytopenie ²
	není známo	trombocytopenie ⁵
Poruchy imunitního systému	vzácné	reakce přecitlivělosti včetně angioedému ²
	není známo	přecitlivělost (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) ⁵
Endokrinní poruchy	časté	diabetes mellitus ^{1,2}
Poruchy metabolismu a výživy	méně časté	snížená chuť k jídlu ³
Psychiatrické poruchy	není známo	deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	časté	bolest hlavy ^{2,4} , závrat ²
	méně časté	parestezie ⁴
	velmi vzácné	polyneuropatie ² , ztráta paměti ²
	není známo	periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ² , závrat ⁵ , parestezie ⁵ , myasthenia gravis
Poruchy oka	není známo	oční forma myastenie
Cévní poruchy	méně časté	návaly horka ³ , hypertenze ³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	méně časté	kašel ³
	není známo	kašel ² , dyspnoe ^{2,5}
Gastrointestinální poruchy	časté	zácpa ² , nauzea ² , bolest břicha ^{2,3} průjem ³ , flatulence ³
	méně časté	dyspepsie ³ , refluxní choroba jícnu ³ , nauzea ³ , sucho v ústech ⁴ , gastritida ⁴
	vzácné	pankreatitida ²
	není známo	průjem ² , pankreatitida ⁵ , zácpa ⁵
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	zvýšení jaterních transamináz ²
	velmi vzácné	žloutenka ² , hepatitida ²
	není známo	hepatitida ⁵ , cholelitiáza ⁵ , cholecystitida ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáň	méně časté	pruritus ^{2,4} , vyrážka ^{2,4} , kopřivka ^{2,4}
	není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom ² , erythema multiforme ⁵ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	časté	myalgie ^{2,4}
	méně časté	artralgie ³ , svalové spazmy ³ , bolest krku ³ , bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest končetin ⁴
	vzácné	myopatie (včetně myozitidy) ² , rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom, ruptura svalu
	velmi vzácné	artralgie ²
	není známo	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach někdy komplikované rupturou ² , myalgie ⁵ , myopatie/rhabdomyolýza ⁵ (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	hematurie ²
Poruchy reprodukčního systému a prsu	velmi vzácné	gynekomastie ²
Vyšetření	časté	zvýšení ALT a/nebo AST ⁴
	méně časté	zvýšení ALT a/nebo AST ³ , zvýšení krevní CPK ³ , zvýšení gamma-glutamyltransferázy ³ , abnormální funkční jaterní testy ³

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	časté	asten ² , únava ³
	méně časté	bolest na hrudi ³ , bolest ³ , astenie ⁴ , periferní edém ⁴
	není známo	edém ² , astenie ⁵

¹ Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq$ 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze) – pro rosuvastatin.

² Profil nežádoucích účinků rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh.

³ Ezetimib v monoterapii. U pacientů užívajících ezetimib samostatně (n = 2 396) byly popsány nežádoucí účinky s častějším výskytem než u placeba (n = 1 159).

⁴ Ezetimib užívaný současně se statinem. U pacientů užívajících ezetimib současně se statinem (n = 11 308) byly popsány nežádoucí účinky s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (n = 9 361).

⁵ Nežádoucí účinky ezetimibu ohlášené po uvedení na trh (s nebo bez statinu).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější se zvyšující se dávkou.

Účinky na ledviny

U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více v určitém časovém období léčby byla pozorována u $<$ 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a dosavadních zkušeností po uvedení na trh neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených všemi dávkami rosuvastatinu, zvláště pak při dávkách $>$ 20 mg byly pozorovány účinky na kosterní sval, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez akutního selhání ledvin.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován na dávce závislý vzestup hladin kreatinkinázy (CK); ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší ($>$ 5 x ULN), je třeba léčbu přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován na dávce závislý vzestup hladin transamináz; ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných ledvinných a jaterních nežádoucích účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky

- sexuální dysfunkce,
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.4).

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq$ 3krát ULN, opakovaně) podobná u monoterapie ezetimibem (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k výchozím hodnotám (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK > 10 x ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ezetimibu s rosuvastatinem u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (viz bod 5.1).

Rosuvastatin

V 52týdenní klinické studii u dětí a dospívajících bylo ve srovnání s dospělými častěji pozorováno zvýšení hodnot CK > 10 x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu podobný u dětí a dospívajících jako u dospělých.

Ezetimib

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n = 138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq$ 3násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK ($\geq$ 10násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

V samostatné studii zahrnující dospívající (od 10 do 17 let) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení ALT a/nebo AST ($\geq$ 3násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení CPK ($\geq$ 10násobek ULN) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, léčebná opatření mají být symptomatická a podle potřeby podpůrná.

Ezetimib

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní, bylo celkově

dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách ezetimibu 5 000 mg/kg potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita. Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem: většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné.

Rosuvastatin

Nejsou publikovány žádné údaje o předávkování rosuvastatinem. V případě předávkování rosuvastatinem není žádná specifická léčba. Je nutné sledovat funkce jater a hladiny kreatinkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů. ATC kód: C10BA06.

Mechanismus účinku

Plazmatický cholesterol vzniká intestinální absorpcí a endogenní syntézou. Přípravek Rozetin obsahuje ezetimib a rosuvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Přípravek Rozetin snižuje zvýšený celkový cholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib patří do nové skupiny látek snižujících hladinu lipidů, inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od jiných skupin látek snižujících cholesterol [např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin (pryskyřic)], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných sterolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán při snižování hladiny cholesterolu. Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu VLDL v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Ezetimib

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a blokuje absorpci cholesterolu; výsledkem je snížený odvod intestinálního cholesterolu do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. V 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií vykazoval ezetimib sníženou intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem. Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při blokádě absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval vstřebávání [¹⁴C]-cholesterolu bez vlivu na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tukách rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Podávání ezetimibu se statinem je účinné při snižování rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a AKS v anamnéze.

Rosuvastatin

Rosuvastatin snižuje zvýšený LDL-cholesterol, celkový cholesterol a triglyceridy a zvyšuje HDL-cholesterol. Snižuje také ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz Tabulka 2). Rosuvastatin také snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 2: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty).

Dávka (mg)	n	LDL-C	Celkový C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutický účinek se projeví v průběhu jednoho týdne od zahájení léčby a 90% maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a poté se udržuje.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ezetimib

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib podávaný buď jako monoterapie nebo spolu se statinem významně snižoval celkový cholesterol (total-C), cholesterol nízkodenzitních lipoproteinů (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvyšoval cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo 769 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali statin v monoterapii, a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (National Cholesterol Education Program - NCEP) - (2,6–4,1 mmol/l, 100–160 mg/dl, podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib 10 mg nebo placebo navíc k již probíhající léčbě statiny.

U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (~82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru studie, ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % u ezetimibu oproti 4 % u placeba). Navíc ezetimib, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvyšuje HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily průměrné hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 % nebo 0 % vůči výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích u 1 719 pacientů s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil HDL-C (3 %). Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tucích rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující lipidy,

nenarušuje tvorbu adrenokortikálního steroidního hormonu.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je účinný u dospělých pacientů s hypercholesterolemií doprovázenou hypertriglyceridemií i bez hypertriglyceridemie, bez ohledu na rasu, pohlaví, věk a zvláštní skupiny pacientů, např. diabetici a pacienti s familiární hypercholesterolemií.

Souhrnné výsledky fáze III klinického hodnocení prokázaly, že rosuvastatin je účinný v léčbě většiny pacientů s hypercholesterolemií typu IIa a IIb (průměrné výchozí hodnoty LDL-C okolo 4,8 mmol/l) na cílové hodnoty podle „guidelines“ Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS, 1998); asi 80 % pacientů léčených dávkou 10 mg dosáhlo cílové hodnoty LDL-C podle EAS (< 3 mmol/l).

Ve velké studii u 435 pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie byl rosuvastatin podáván v dávkách 20 mg až 80 mg v rámci titrace vhodné dávky. Všechny dávky vykazovaly příznivý vliv na lipidové spektrum a s ohledem na terapeutické cíle. Po titraci dávky na 40 mg (12 týdnů léčby) se hladina LDL-C snížila o 53 %. 33 % pacientů dosáhlo směrné hodnoty EAS pro hladinu LDL-C (< 3 mmol/l).

V rámci titrace vhodné dávky přípravku byla v otevřené studii hodnocena odpověď 42 pacientů s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie na rosuvastatin 20 mg až 40 mg. Ve zkoumané populaci se průměrná hladina LDL-C snížila o 22 %.

Kombinace rosuvastatin/ezetimib

Šestitýdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie s paralelními skupinami hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg) přidaného ke stabilní léčbě rosuvastatinem vs. zvyšování titrace rosuvastatinu 5–10 mg nebo 10–20 mg (n = 440). Souhrnná data prokázala, že ezetimib přidaný ke stabilnímu rosuvastatinu 5 mg nebo 10 mg snížil LDL-C o 21 %. Naproti tomu zdvojnásobení rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo LDL-C o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2%, p < 0,001). Jednotlivě ezetimib + rosuvastatin 5 mg snižoval LDL-C více než rosuvastatin 10 mg (rozdíl 12,3%, p < 0,001) a ezetimib + rosuvastatin 10 mg snižoval LDL-C více než rosuvastatin 20 mg (rozdíl 17,5%, p < 0,001).

Byla navržena šestitýdenní randomizovaná studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost rosuvastatinu v dávce 40 mg samotného nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n = 469). Významně více pacientů užívajících ezetimib + rosuvastatin než samotný rosuvastatin dosáhlo svého cíle ATP III LDL-C (< 100 mg/dl, 94,0 % vs. 79,1 %, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg byl účinný při zlepšování aterogenního lipidového profilu u této vysoce rizikové populace.

Randomizovaná, otevřená, 12týdenní studie zkoumala hladinu snížení LDL v každém léčebném rameni (ezetimib + rosuvastatin 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg). Snížení oproti výchozí hodnotě u kombinací s nízkou dávkou rosuvastatinu bylo 59,7%, což je významně lepší výsledek než u kombinací s nízkou dávkou simvastatinu, 55,2% (p < 0,05). Léčba kombinací vysokých dávek rosuvastatinu snížila hladinu LDL-C o 63,5 % ve srovnání se snížením o 57,4 % při kombinaci vysokých dávek simvastatinu (p < 0,001).

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s přípravkem Rozetin u všech podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (viz bod 4.2 Informace o použití v pediatrické populaci).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při podávání fixní kombinace nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Průměrné hodnoty AUC a C_{max} u celkového ezetimibu a rosuvastatinu se nelišily u monoterapeutické skupiny a skupiny užívající kombinaci rosuvastatinu 10 mg a ezetimibu 10 mg.

Absorpce

Ezetimib

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací ($C_{\max}$) dosahuje během 1 až 2 hodin ezetimib-glukuronid a 4 až 12 hodin ezetimib. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se podal ve formě ezetimibu 10 mg tablety. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Rosuvastatin

Maximální plasmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání je dosaženo za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

Distribuce

Ezetimib

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě.

Rosuvastatin

Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je asi 134 l. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace

Ezetimib

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10–20 % a 80–90 % celkového množství léčivé látky v plazmě. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas rozpadu pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Rosuvastatin

Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie *in vitro* zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro cytochrom P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylm metabolit a lakton. N-desmetylm metabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibici HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Rosuvastatin

Přibližně 90 % rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbovaného a neabsorbovaného léčiva) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas plazmatické eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nezvyšuje s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %). Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita

Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Ezetimib

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC celkového ezetimibu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 5-6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh 7-9) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 4násobná. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (skóre Child-Pugh > 9) poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto pacientům ezetimib podávat (viz bod 4.4).

Rosuvastatin

Ve studii u pacientů s různým stupněm jaterního poškození nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pughovým skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pughovým skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně 2násobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pughovým skóre vyšším než 9.

Porucha funkce ledvin

Ezetimib

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n = 8$; průměrná hodnota $\text{CrCL} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), byla průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat. Další pacient v dané studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Rosuvastatin

V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně těžká renální insuficience neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu ani N-desmetylmethylmetabolitu. U pacientů s těžkou renální insuficíencí ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v rovnovážném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Věk a pohlaví

Ezetimib

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. Snížení LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

Rosuvastatin

Věk a pohlaví nemá u dospělých vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu.

Rasa

Rosuvastatin

Farmakokinetické studie ukázaly přibližně 2násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} u asijského etnika (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s kavkazským etnikem. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a C_{max} . Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi kavkazským a černým etnikem.

Genetický polymorfismus

Rosuvastatin

Přeměny inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnují OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismus SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA je spojen se zvýšením expozice (AUC) rosuvastatinu, resp. zvýšením expozice ve srovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není součástí běžné klinické praxe. Pokud je však známo, že pacient patří k těmto polymorfním typům, doporučuje se podávat nižší denní dávku rosuvastatinu.

Pediatrická populace

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ≥ 6 let i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci < 6 let nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií.

Rosuvastatin

Farmakokinetické parametry rosuvastatinu u pediatrických pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10–17 let nebyly plně charakterizovány. Malá farmakokinetická studie s rosuvastatinem (podávaným ve formě tablet) u 18 pediatrických pacientů prokázala, že expozice u pediatrických pacientů se jeví jako srovnatelná s expozicí u dospělých pacientů. Výsledky navíc naznačují, že se neočekává velká odchylka od úměrnosti dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky statinů. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. Toto se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkami několikanásobně vyššími než je terapeutická dávka

pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál.

Ezetimib

Studie na zvířatech, hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu, nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. Avšak, v jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko v souvislosti s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatalní a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou.

Společné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

Rosuvastatin

Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě bezpečnostních farmakologických studií, studií na genotoxicitu a karcinogenní potenciál. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při expozici podobné jako u lidí zahrnují: histopatologické změny jater ve studiích na toxicitu po opakovaném podání u myši, potkanů a v menší míře na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického působení rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, byla doprovázena nižším počtem vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 572)
Povidon K 30 (E 1201)
Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
Natrium-lauryl-sulfát (E 514)
Monohydrát laktosy
Hypromelosa

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry běžová (10 mg/10mg):
Hypromelosa (E 464)
Oxid titaničitý (E171)

Makrogol (E 1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Vivacoat žlutá (20 mg/10 mg):
Hypromelosa (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E 1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Opadry bílá (40 mg/10mg):
Monohydrát laktosy
Hypromelosa (E 464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Rozetin 10 mg/10 mg potahované tablety
Balení s 10, 15, 30, 60 a 100 potahovanými tabletami v blistru (OPA/Al/PVC/Al).

Rozetin 20 mg/10 mg a 40 mg/10 mg potahované tablety
Balení s 30, 60 a 100 potahovanými tabletami v blistru (OPA/Al/PVC/Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Rozetin 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/043/19-C

Rozetin 20 mg/10 mg potahované tablety: 31/044/19-C
Rozetin 40 mg/10 mg potahované tablety: 31/045/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 6. 2023