

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Twicor 10 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg rosuvastatinu (jako vápenatou sůl rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Růžová, kulatá, potahovaná tableta o průměru 10,0 mm, s označením „AL“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Twicor je indikován jako doplněk k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční terapie u dospělých pacientů, kteří odpovídají na léčbu jednotlivými léčivými látkami podávanými současně ve stejné dávce, která je ve fixní kombinaci přípravku Twicor, ale jako samostatné přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacient má dodržovat vhodnou dietu snižující hladinu lipidů a má v ní pokračovat i při léčbě přípravkem Twicor.

Doporučená denní dávka je jedna potahovaná tableta, užívaná s jídlem nebo bez něj.

Přípravek Twicor není vhodný pro zahájení léčby. Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Přípravek Twicor není vhodný k léčbě pacientů vyžadujících dávku rosuvastatinu 20 mg.

Přípravek Twicor má být podáván buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu kyseliny žlučové.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Twicor u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Použití u starších pacientů

U pacientů starších 70 let je doporučena úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Pro úvodní léčbu není fixní kombinace vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna pouze monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávku. Doporučená úvodní dávka rosuvastatinu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je 5 mg. Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky. Použití rosuvastatinu v jakékoli dávce je u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin kontraindikováno (viz body 4.3 a 5.2).

Dávkování u pacientů s poruchou funkce jater

U pacientů mírnou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 5 až 6) není třeba dávku upravovat. Léčba přípravkem Twicor u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre 7 až 9) nebo se závažnou poruchou funkce jater (Child Pugh skóre > 9) se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Twicor je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním kontraindikován (viz bod 4.3).

Rasa

U osob asijského původu 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 pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky.

Genetický polymorfismus

Jsou známy specifické typy genetického polymorfismu, které mohou způsobit zvýšenou expozici rosuvastatinu (viz bod 5.2). Pro pacienty, u nichž jsou takové typy polymorfismu známy, se doporučuje nižší denní dávka.

Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii

U pacientů s predispozičními faktory k myopatii je doporučena úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg (viz bod 4.4). Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky.

Současná léčba

Rosuvastatin je substrátem různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) je zvýšeno, pokud je přípravek Twicor podáván současně s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat koncentraci rosuvastatinu v plazmě kvůli interakci s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem nebo určitými inhibitory proteázy včetně kombinace ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem, a/nebo tipranavirem; viz body 4.4 a 4.5).

Kdykoli je to možné, má být zvážena možnost alternativní léčby a pokud je to nezbytné, i dočasné přerušení léčby přípravkem Twicor. V případě, že se nelze kombinaci těchto léčivých přípravků s přípravkem Twicor vyhnout, má být pečlivě zváženo přínos a rizika společné léčby a úprava dávky rosuvastatinu (viz bod 4.5).

Způsob podání:

Perorální podání.

Přípravek Twicor se má užívat jednou denně každý den, a to ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Potahovaná tableta má být spolknuta vcelku a zapita vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Aktivní onemocnění jater včetně nevysvětleného, přetrvávajícího zvýšení hladin sérových aminotransferáz a jakéhokoli zvýšení hladin sérových aminotransferáz převyšujícího 3x horní hranici normálu (viz bod 4.4).
- Těhotenství, kojení a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají příslušná kontraceptivní opatření (viz bod 4.6).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) (viz bod 5.2).
- Pacienti s myopatií (viz bod 4.4).
- Pacienti užívající současně cyklosporin (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem v jakékoli dávce, a zvláště při dávkách >20 mg byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně i rhabdomyolýza.

Zkušenosti s ezetimibem po uvedení na trh ukazují případy myopatie a rhabdomyolýzy. Rhabdomyolýza však byla hlášena při monoterapii ezetimibem velmi vzácně a velmi vzácně byla hlášena i při přidání ezetimibu k jiným látkám, které jsou spojovány se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li na základě svalových symptomů podezření na myopatii nebo je-li myopatie potvrzena hladinami kreatinkinázy, má být užívání ezetimibu, jakéhokoli statinu nebo jakékoli látky, kterou pacient současně užívá a která je spojována se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě ukončeno. Všichni pacienti, kteří s léčbou začínají, mají být poučeni, aby ihned hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů (viz bod 4.8).

Vliv na játra

V kontrolovaných studiích u pacientů užívajících současně ezetimib a statin bylo pozorováno následné zvýšení hladin aminotransferáz ($\geq 3x$ nad horní hranici normálu).

Doporučuje se provést kontrolu jaterních testů 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Léčba rosuvastatinem má být ukončena nebo jeho dávka snížena, pokud jsou hladiny sérových aminotransferáz vyšší než 3násobek horní hranice normálního rozmezí.

U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem má být toto onemocnění léčeno před zahájením léčby přípravkem Twicor.

Přípravek Twicor není doporučen pacientům se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater kvůli neznámému vlivu zvýšené expozici ezetimibu (viz bod 5.2).

Vliv na ledviny

U pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, a to zvláště dávkou 40 mg, byla pozorována proteinurie (zjištěná testovacím papírkem), většinou tubulárního původu, ve většině případů přechodná nebo střídavá. Proteinurie nebyla znamením akutního nebo progresivního renálního onemocnění (viz bod 4.8).

Měření hladiny kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) nemá být měřena po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení hladiny CK, což by mohlo ovlivnit interpretaci výsledků měření.

Pokud jsou hladiny CK významně zvýšeny oproti normálu (>5x nad horní hranici normálu), má být během 5-7 dní proveden potvrzující test. Potvrdí-li opakovaný test hladinu CK >5x převyšující horní hranici normálu, nemá být léčba zahájena.

Před léčbou

Twicor, podobně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, má být předepisován opatrně u pacientů s predispozičními faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Takové faktory zahrnují:

- poruchu funkce ledvin,
- hypotyreózu,
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze,
- dřívější výskyt svalové toxicity související s jiným inhibitorem HMG-CoA reduktázy nebo fibrátem,
- zneužívání alkoholu,
- věk > 70 let,
- situace, kdy může dojít ke zvýšení hladiny léku v plazmě (viz bod 5.2),
- současné užití fibrátů.

U takových pacientů má být zvažován možný přínos léčby versus její riziko a je doporučován klinický dohled. Pokud hladiny CK vzrostou výrazně nad normál (>5x nad horní hranici normálu), nemá být léčba zahájena.

V průběhu léčby

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelnou svalovou bolest, slabost nebo křeče, zvláště při spojení s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů mají být změřeny hladiny CK. Léčba má být přerušena, pokud jsou hladiny CK výrazně zvýšeny (> 5x nad horní hranici normálu) nebo pokud jsou svalové příznaky závažné a působí zdravotní potíže v každodenním životě (i když jsou hladiny CK < 5x nad horní hranici normálu). Běžná monitorace hladin CK u asymptomatických pacientů není nutná.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby statiny, včetně rosuvastatinu, byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšením hladiny sérové kreatinkinázy, které přetrvávají navzdory přerušení léčby statiny.

Klinické studie neposkytly důkaz zvýšení účinků na kosterní svalstvo u malého počtu pacientů, kteří užívali rosuvastatin spolu s další léčbou. Avšak u pacientů užívajících jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy spolu s deriváty kyseliny fibrové, včetně gemfibrozilu, cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteázy a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myozitidy a myopatie. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, pokud je podáván současně s některými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Proto není kombinace přípravku Twicor a gemfibrozilu doporučena. Přínos dalšího ovlivnění hladin lipidů kombinovaným podáváním přípravku Twicor spolu s fibráty má být pečlivě zvážen oproti možným rizikům této kombinace.

Přípravek Twicor nemá být užíván pacienty s akutním, závažným stavem ukazujícím na myopatii nebo s predispozicí k rozvoji renálního selhání souvisejícího s rhabdomyolýzou (např. sepse, hypotenze, velký chirurgický zákrok, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované záchvaty).

Kyselina fusidová

Přípravek Twicor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dní 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. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (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 potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání statinu a

kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rasa

Farmakokinetické studie s rosuvastatinem ukazují zvýšenou expozici u osob asijského původu ve srovnání s bělošskou populací (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory proteázy

U osob, které užívaly rosuvastatin společně s různými inhibitory proteázy v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Je třeba zvažovat jak přínos snížení hladin lipidů léčbou přípravkem Twicor u HIV pozitivních pacientů, kteří užívají inhibitory proteázy, tak i možnost zvýšení koncentrace rosuvastatinu v plazmě při zahajování léčby rosuvastatinem a její titraci zvyšováním dávek u těchto pacientů. Pokud není dávka upravena, nedoporučuje se současné podávání s určitými inhibitory proteázy (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

Při užívání některých statinů byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního plicního onemocnění, a to zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky zahrnují dyspnoi, suchý kašel a narušení celkového zdraví (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na intersticiální plicní onemocnění má být léčba statinem ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny (jako třída) zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolávat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny – redukce kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (hladina glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení hladin triacylglycerolů, hypertenze) mají být klinicky i biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla celková frekvence hlášení diabetu mellitu 2,8 % ve skupině s rosuvastatinem a 2,3 % ve skupině s placebem, většinou u pacientů s hladinou glukózy nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

Pokud je u pacientů užívajících přípravek Twicor spolu s fenofibrátem podezření na cholelitiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulancia

Je-li přípravek Twicor přidán k warfarinu, k jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je třeba sledovat INR (international normalization ratio) (viz bod 4.5).

Cyklosporin: viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Twicor u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena, proto jeho použití u této věkové skupiny není doporučeno.

Jaterní onemocnění a alkohol

U pacientů, kteří konzumují velká množství alkoholu a/nebo mají jaterní onemocnění v anamnéze, se má přípravek Twicor používat s opatrností.

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 Twicor okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

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

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 Twicor musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Pomocné látky

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

Kontraindikace

Cyklosporin: při souběžné léčbě rosuvastatinem a cyklosporinem byly hodnoty AUC rosuvastatinu v průměru 7x vyšší než hodnoty pozorované u zdravých dobrovolníků (viz bod 4.3). Souběžné podávání neovlivnilo koncentrace cyklosporinu v plazmě.

Podávání přípravku Twicor spolu s cyklosporinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podání jednorázové 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledvin s těžkou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další vícečetnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, která se provedla s 12 zdravými jedinci, 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% snížení 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.

Nedoporučené kombinace

Inhibitory proteázy: Souběžné užívání rosuvastatinu a inhibitoru proteázy může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz tabulku v bodě 4.5). Například, ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky bylo souběžné užívání 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku obsahujícího dva inhibitory proteázy (300 mg atazanaviru/100 mg ritonaviru) spojeno s přibližně 3násobným zvýšením AUC a 7násobným zvýšením C_{max} rosuvastatinu. Souběžné podávání rosuvastatinu a některých kombinací inhibitorů proteázy je možné zvážit po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a tabulka v bodě 4.5). Kombinace není vhodná pro úvodní léčbu.

Zahájení léčby a případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny, včetně hepatálního absorpčního transportéru OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Twicor spolu 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 tabulku v bodě 4.5).

Gemfibrozil a další přípravky snižující hladiny lipidů: Současné podávání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo k dvojnásobnému zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu (viz bod 4.4).

Současné podávání gemfibrozilu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,7krát). Na základě údajů získaných z určitých interakčních studií se neočekává žádná farmakokineticky významná interakce rosuvastatinu s fenofibrátem, avšak mohou nastat farmakodynamické interakce. Současné podávání fenofibrátu mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu (přibližně 1,5krát). Fenofibrát a další fibráty zvyšují při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reduktázy riziko myopatie, pravděpodobně proto, že mohou myopatii vyvolat samy.

U pacientů užívajících fenofibrát a ezetimib si lékaři mají být vědomi možného rizika cholelithiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Pokud je u pacienta užívajícího ezetimib a fenofibrát podezření na cholelithiázu, je třeba provést vyšetření žlučníku a přerušit léčbu (viz bod 4.8). Současné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno. Fibráty mohou zvyšovat exkreci cholesterolu do žluči, což může způsobit cholelithiázu. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvyšoval hladinu cholesterolu ve žluči, ale ne u všech druhů (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nelze vyloučit.

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. Viz také bod 4.4.

Další interakce

Antacida: Souběžné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento účinek byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl studován.

Současné podávání antacid snižovalo rychlost absorpce ezetimibu, ale nemělo vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Erythromycin: Souběžné 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.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány klinicky významné interakce.

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy metabolizující léky cytochromu P450. Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky známými svou metabolizací prostřednictvím cytochromů P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-

acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů souběžně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Přerušení léčby rosuvastatinem nebo snížení jeho dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná kontrola INR.

Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu ani na protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách INR u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se přípravek Twicor přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulantu nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/hormonální substituční terapie (HRT): Souběžné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba zvážit při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících souběžně rosuvastatin a hormonální substituční terapii nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může nastat podobný efekt. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

V klinických studiích interakcí neměl ezetimib vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladiny LDL-C při přidávání ezetimibu ke kolestyraminu se může touto interakcí zpomalit (viz bod 4.2).

Statiny: Při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu, simvastatinu, pravastatinu, lovastatinu, fluvastatinu nebo rosuvastatinu nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Tikagrelor: Tikagrelor může ovlivnit vylučování rosuvastatinu ledvinami, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoliv přesný mechanismus účinku není znám, v některých případech vedlo současné podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze.

Další léčivé přípravky: Na základě údajů získaných z určitých interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce rosuvastatinu s digoxinem.

V klinických studiích interakcí nevykazoval ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku současně podávaného dapsone, dextromethorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný současně s ezetimibem neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Interakce vyžadující úpravu dávky rosuvastatinu (viz též tabulka níže): Pokud je nutné podávat rosuvastatin souběžně s jinými přípravky, o kterých je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, mají být upraveny dávky. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu jednou denně. Maximální denní dávka se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici odpovídající podávání 40 mg rosuvastatinu, podávaného bez interagujících léčivých přípravků, např. 20mg dávka rosuvastatinu s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a 10mg dávka rosuvastatinu v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

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

Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Cyklosporin 75 mg BID až 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dní	7,1násobné ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dní	10 mg, jednorázově	3,1násobné ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dní	10 mg, jednorázově	2,8násobné ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dní	20 mg OD, 7 dní	2,1násobné ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jednorázově	2,7násobné ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dní	5 mg, jednorázově	2,6násobné ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dní	10 mg, jednorázově	2,3násobné ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	5 mg OD, 7 dní	2,2násobné ↑
Klopidogrel 300 mg nasycovací dávka, následovaná 75 mg po 24 hodinách	20 mg, jednorázově	2násobné ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorázově	1,9násobné ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,6násobné ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dní	10 mg OD, 7 dní	1,5násobné ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑
Dronedaron 400 mg BID	Není známo	1,4násobné ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dní	10 mg, jednorázově	1,4násobné ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dní	10 mg, jednorázově	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dní	40 mg, 7 dní	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dní	10 mg, jednorázově	↔
Fenofibrát 67 mg TID, 7 dní	10 mg, 7 dní	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dní	20 mg, jednorázově	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dní	80 mg, jednorázově	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dní	80 mg, jednorázově	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dní	80 mg, jednorázově	20%↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dní	20 mg, jednorázově	47%↓
Regorafenib 160 mg OD, 14 dní	5 mg, jednorázově	3,8násobné ↑

* Údaje uvedené jako x-násobek představují jednoduchý poměr mezi souběžným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu.

Zvýšení je uvedeno jako “↑”, beze změny jako “↔”, snížení jako “↓”.

** Bylo provedeno několik interakčních studií s různým dávkováním rosuvastatinu. Tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr.

OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Fixní kombinace není pro úvodní léčbu vhodná. Zahájení léčby nebo případná úprava dávky má být prováděna monokomponentními přípravky a po nastavení vhodných dávek lze přejít na léčbu fixní kombinací odpovídající síly.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Twicor je v těhotenství a při kojení kontraindikován.
Ženy ve fertilním věku musí používat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou pro vývoj plodu nenahraditelné, převažuje potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech poskytly omezené důkazy reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Pokud pacientka v průběhu užívání přípravku Twicor otěhotní, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit.

Ezetimib:

Klinické údaje o použití ezetimibu během těhotenství nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Rosuvastatin:

Rosuvastatin vylučuje do mateřského mléka potkanů. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do mateřského mléka u člověka (viz bod 4.3).

Ezetimib:

Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Z klinických studií nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu ezetimibu na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Twicor nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie hodnotící vliv rosuvastatinu a/nebo ezetimibu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je však třeba mít na paměti, že během léčby se může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků ezetimibu byla podobná jako u placebo. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky u ezetimibu byla srovnatelná s placebem.

Podle dostupných údajů užívalo kombinaci rosuvastatinu s ezetimibem 1 200 pacientů v klinických studiích. Podle hlášení z publikované literatury jsou nejčastější nežádoucí účinky spojené s použitím

kombinace rosuvastatin-ezetimib u pacientů s hypercholesterolemií zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, gastrointestinální obtíže a bolest svalů. To jsou u těchto léčivých látek známé nežádoucí účinky. Avšak nežádoucí účinky farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit (viz bod 5.2).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: 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 ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie ²		Trombocytopenie ⁵
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce, včetně angioedému ²		Hypersenzitivita (včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému) ⁵
Endokrinní poruchy	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu ³			
Psychiatrické poruchy					Deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{2,4} , závrat ²	Parestezie ⁴		Polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	Periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ² , závrat ⁵ , parestezie ⁵ , Myasthenia gravis ²
Poruchy oka					Oční forma myastenie ²
Cévní poruchy		Návaly horka ³ , hypertenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel ³			Kašel ² , dyspnoe ^{2,5}

Gastrointestinální poruchy	Zácpa ² , nauzea ² , abdominální bolest ^{2,3} , průjem ³ , flatulence ³	Dyspepsie ³ , refluxní choroba jícnu ³ , nauzea ³ , sucho v ústech ⁴ , gastritida	Pankreatitida ²		Průjem ² , pankreatitida ⁵ , zácpa ⁵
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz ²	Žloutenka ² , hepatitida ²	Hepatitida ⁵ , cholelitiáza ⁵ cholecystitida ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Svědění ^{2,4} , vyrážka ^{2,4} , kopřivka ^{2,4}			Stevens- Johnsonův syndrom ² , erythema multiforme ⁵ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie ^{2,4}	Artralgie ³ , svalové spazmy ³ , bolest krku ³ , bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest v končetině ⁴	Myopatie (včetně myozitidy) ² , rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom, ruptura svalu	Artralgie ²	Imunitně zprostředkova ná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach, někdy komplikované rupturou ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopatie/rhab domyolýza ⁵ (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest				Hematurie ²	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Gynekoma stie ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie ² , únava ³	Bolest na hrudi ³ , bolest ³ , astenie ⁴ , periferní edém ⁴			Edém ² , astenie ⁵

Vyšetření	Zvýšení hladin ALT, AST ⁴	Zvýšení hladin ALT a/nebo AST ³ , zvýšení hladiny CPK v krvi ³ , zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy ³ , funkční jaterní test abnormální ³			
-----------	--------------------------------------	--	--	--	--

¹ Frekvence závisí na přítomnosti/nepřítomnosti rizikových faktorů (hladina glukózy nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené hladiny triacylglycerolů, hypertenze v anamnéze) – pro rosuvastatin.

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

³ Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem (n = 2 396) a s vyšší incidencí než u pacientů na placebo (n = 1 159).

⁴ Ezetimib spolu se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorovány u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem (n = 11 308) a s vyšší incidencí než u pacientů užívajících samotný statin (n = 9 361).

⁵ Další nežádoucí účinky ezetimibu, hlášené po uvedení na trh. Jelikož tyto nežádoucí účinky byly získány ze spontánních hlášení, jejich skutečná frekvence není známa a nelze ji určit.

Podobně jako u ostatních inhibitorů HMG-CoA reduktázy jeví výskyt nežádoucích účinků tendenci závislosti na dávce.

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 křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin v dávce 10 mg, resp. 20 mg, a u přibližně 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin v dávce 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie (z negativního nálezu, resp. stopového množství na +). V průběhu pokračující léčby nastalo ve většině případů spontánní snížení, resp. vymizení proteinurie. Dosavadní výsledky klinických studií a peregistračního sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů léčených rosuvastatinem byla pozorována hematurie a údaje z klinické studie ukazují, že její výskyt je nízký.

Účinky na kosterní svalstvo

U pacientů léčených rosuvastatinem byly ve všech dávkách, zvláště pak při dávkách > 20 mg, hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myozitidy) a vzácně rhabdomyolýza s doprovodným akutním selháním ledvin nebo bez něj.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup hladin kreatinkinázy (CK) závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladiny CK zvýší (> 5 x horní hranice normálu), 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 vzestup hladin aminotransferáz závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů

- Sexuální dysfunkce.
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).

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

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení hladin sérových aminotransferáz (ALT a/nebo AST \geq 3krát horní hranice normálu, opakovaně) podobná u ezetimibu (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 normálu (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Twicor u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1).

Rosuvastatin

V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s dospělými častěji pozorováno zvýšení hodnot CK $>$ 10x nad horní hranici normálu a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Ezetimib

Pediatrická populace (6 až 17 let věku)

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

V samostatné studii zahrnující dospívající (10 až 17 let věku) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n = 248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení hladin ALT a/nebo AST (\geq 3násobek horní hranice normálu, opakovaně) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení hladin CPK (\geq 10násobek horní hranice normálu) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tyto studie nebyly uspořádány k porovnávání 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:

4.9 Předávkování

Žádné údaje o předávkování rosuvastatinem nebyly v literatuře publikovány.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem.

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 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem: většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné.

V případě předávkování mají být použita symptomatická a podpůrná opatření. Mají být sledovány funkce jater a hladiny CK. Přínos hemodialýzy není pravděpodobný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů; kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů

ATC kód: C10BA06

Rosuvastatin

Mechanismus účinku

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor biosyntézy cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán pro snižování hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a degradaci LDL a inhibuje syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin snižuje zvýšenou koncentraci LDL-C, celkového cholesterolu, triacylglycerolů a zvyšuje hladinu HDL-C. Snižuje také hladiny ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje hladinu ApoA-I (viz tabulka 1). Rosuvastatin také snižuje poměr LDL-C/HDL-C, poměr celkového C/HDL-C, poměr nonHDL-C/HDL-C a poměr ApoB/ApoA-I.

*Odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) závislá na dávce
(upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)*

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

40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0
-------	----	-----	-----	----	-----	-----	-----	---

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi, která se pak dále udržuje, je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů.

Ezetimib

Ezetimib patří do nové skupiny hypolipidemických látek, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a jeho mechanismus účinku se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který odpovídá za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech. Dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučných 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 zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Klinická účinnost

V 6týdenní, randomizované, dvojité zaslepené klinické studii s paralelními skupinami byla hodnocena bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg), který byl přidán k ustálené rosuvastatinové léčbě ve srovnání se zvyšováním dávek rosuvastatinu z 5 na 10 mg nebo z 10 na 20 mg (n=440). Souhrnné údaje prokázaly, že ezetimib přidáný k ustálené léčbě rosuvastatinem (5 mg a 10 mg) snížil hladinu LDL cholesterolu o 21 %. Naproti tomu zdvojnásobení dávky rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo hladinu LDL cholesterolu o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %, p<0,001). Individuálně ezetimib plus rosuvastatin 5 mg snížil hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 10 mg (12,3% rozdíl, p<0,001) a ezetimib s rosuvastatinem 10 mg snížil hladinu LDL cholesterolu více než samotný rosuvastatin v dávce 20 mg (17,5% rozdíl, p<0,001).

Byla provedena 6týdenní, randomizovaná klinická studie navržená ke zjištění účinnosti a bezpečnosti samotného rosuvastatinu v dávce 40 mg nebo v kombinaci s ezetimibem v dávce 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n = 469). Signifikantně více pacientů užívajících rosuvastatin s ezetimibem dosáhlo cílových hodnot ATP III LDL cholesterolu (<100 mg/dl, 94,0 % vs 79,1 %, p<0,001) než pacienti užívající samotný rosuvastatin. Rosuvastatin v dávce 40 mg byl účinný ve zlepšování aterogenního lipidového profilu u této vysoce rizikové populace.

Randomizovaná, otevřená 12týdenní studie sledovala snížení hladiny LDL cholesterolu ve všech ramenech léčby (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg). Snížení výchozích hodnot u kombinací s nízkými dávkami rosuvastatinu bylo 59,7 %, což signifikantně převyšovalo kombinace

s nízkými dávkami simvastatinu, které bylo 55,2 % ($p < 0,05$). Léčba kombinacemi s vysokými dávkami rosuvastatinu snížila hladinu LDL cholesterolu o 63,5 % ve srovnání se snížením o 57,4 % u kombinací s vysokými dávkami simvastatinu ($p < 0,001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Twicor u všech podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rosuvastatin a ezetimib v kombinované léčbě

Současné podávání 10 mg rosuvastatinu s 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu u osob s hypercholesterolemií. Nežádoucí účinky farmakodynamických interakcí mezi rosuvastatinem a ezetimibem nelze vyloučit.

Rosuvastatin

Absorpce: maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu po perorálním podání jsou dosaženy přibližně za 5 hodin. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

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

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

Eliminace: přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbované a neabsorbované látky) a zbytek močí. Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je přibližně 19 hodin. Poločas eliminace se s rostoucí dávkou přípravku nemění. Hodnota geometrického průměru plazmatické clearance je přibližně 50 l/h (variační koeficient 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 skupiny pacientů

Věk a pohlaví: věk a pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku rosuvastatinu u dospělých. Expozice u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií se zdá být podobná nebo menší než expozice u dospělých pacientů s dyslipidemií (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné 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.

Porucha funkce ledvin: ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že lehká až středně těžká porucha funkce ledvin nemá vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu ani jeho N-desmethyl metabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) byl zjištěn 3násobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a 9násobný vzestup koncentrací N-desmethyl metabolitu 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.

Porucha funkce jater: ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child Pugh skóre 8 a 9 byla však systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším skóre.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetický polymorfismus: přeměny inhibitorů HMG-CoA reductázy, 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 s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) 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 přípravku Twicor.

Pediatrická populace

Dvě farmakokinetické studie s rosuvastatinem (podávaným v tabletách) u pediatrických pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10-17 nebo 6-17 let (celkem 214 pacientů) prokázaly, že expozice u pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí u dospělých pacientů nebo menší. Expozice rosuvastatinu byla predikovatelná s ohledem na dávku a čas po dobu 2 roků.

Ezetimib

Absorpce: 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}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současný příjem jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) neměl po perorálním podání ezetimibu žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Ezetimib lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Distribuce: ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny lidské plazmy (v uvedeném pořadí).

Biotransformace: ezetimib je metabolizován především 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 (v uvedeném pořadí). Jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recirkulací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace: 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví: plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších pacientů (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých pacientů (18 až 45 let). Snížení hladiny LDL-C a profil bezpečnosti jsou u starších a mladých pacientů léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávkování u starších pacientů nijak upravovat. Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně 20 %) než u mužů. Snížení hladiny LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávkování podle pohlaví nijak upravovat.

Porucha funkce ledvin: 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 pro celkový ezetimib 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 dávkování nijak upravovat.

U dalšího pacienta v dané studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně větší expozice celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater: po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre 5–6 podle Child-Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s opakovanými dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (skóre 7–9 podle Child-Pugh) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávkování nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou (skóre > 9 podle Child-Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Twicor podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně spojované se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích se tyto interakce neobjevovaly. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě testů *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Současné podávání ezetimibu se statiny potkanům nevykazovalo známky teratogenity. U březích králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (spojené hrudní a kaudální obratle, redukovaný počet kaudálních obratlů).

Rosuvastatin: předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Specifické testy na účinky na hERG nebyly hodnoceny. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale byly pozorovány u zvířat při expozicích podobných jako u člověka, zahrnují: ve studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány histopatologické

změny jater u myši, potkanů a v menší míře účinky na žlučník u psů, ale nikoliv u opic, pravděpodobně v důsledku farmakologického účinku rosuvastatinu. U opic a psů byla ve vyšších dávkách navíc pozorována testikulární toxicita. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižší velikostí vrhů, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat, při dávkách toxických pro samici při systémové expozici několikanásobně převyšující úroveň terapeutické expozice u člověka.

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. V jednoleté studii na psech, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy, ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto údajů pro člověka není znám. Litogenní riziko spojené s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit.

Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální nebo postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podávány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Podávání ezetimibu s lovastatinem způsobovalo embryoletální účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rosuvastatin - jádro tablety

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Meglumin

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (E 341)

Krosopovidon (E 1202)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Natrium-stearyl-fumarát

Ezetimib – jádro tablety

Mannitol (E 421)

Butylhydroxyanisol (E 320)

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Povidon K 30 (E 1201)

Červený oxid železitý (E 172)

Magnesium-stearát (E 470b)

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000

Červený oxid železitý (E 172)

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.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC-Al blistr

Balení po 10, 30, 60 nebo 90 potahovaných tabletách.

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

Od 1. 3. 2023:

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublín, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

31/511/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 8. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 8. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 3. 2023