

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 5 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 10 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 20 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 30 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Rosuvastatin/Ezetimib Krka 40 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg/10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.
10 mg/10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.
20 mg/10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.
30 mg/10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.
40 mg/10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 5 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,86 mg laktose.
Hver 10 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,85 mg laktose.
Hver 20 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,85 mg laktose.
Hver 30 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,79 mg laktose.
Hver 40 mg/10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 62,84 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

5 mg/10 mg: Hvit til off-white, rund, litt bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med R1 på én side av tablett. Tablett diameter: ca. 10 mm.
10 mg/10 mg: Blekt brungul, rund, litt bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med R2 på én side av tablett. Tablett diameter: ca. 10 mm.
20 mg/10 mg: Blekt rosa, rund, litt bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med R4 på én side av tablett. Tablett diameter: ca. 10 mm.
30 mg/10 mg: Lysebrun, rund, litt bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med 30 på én side av tablett. Tablett diameter ca. 10 mm.
40 mg/10 mg: Blekt grålig-lilla til blekt grå-lilla, rund, litt bikonveks, filmdrasjert tablett, merket med R5 på én side av tablett. Tablett diameter: ca. 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi/homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er indisert som tilleggsbehandling til diett og annen ikke-medikamentell behandling (for eksempel trening, vektreduksjon) hos voksne pasienter med primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller homozygot familiær hyperkolesterolemi som er

tilstrekkelig kontrollert med de individuelle virkestoffene gitt samtidig med samme dosenivå som fastdose-kombinasjonen, men som separate preparater.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er indisert som substitusjonsbehandling hos voksne pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med rosuvastatin og ezetimib gitt samtidig med samme dosenivå som fastdose-kombinasjonen, men som separate preparater, til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronarsykdom og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Før behandlingsstart skal pasienten settes på en standard kolesterolsenkende diett som skal fortsette under behandlingen.

Den anbefalte dosen av Rosuvastatin/Ezetimib Krka er én tablett daglig.

Før bytte til Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør pasienter kontrolleres på faste doser av de enkelte virkestoffene tatt til samme tid. Dosen av Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør baseres på dosene av de enkelte virkestoffene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er ikke egnet som innledende behandling. Oppstart av behandling eller, om nødvendig, dosejustering skal kun gjøres med de enkelte virkestoffene. Etter at korrekte doser er fastslått, kan det byttes til passende fastdose-kombinasjon.

Samtidig behandling med gallesyrebindende midler

Dosering med Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør gjøres enten minst 2 timer før eller ikke mindre enn 4 timer etter administrering av gallesyrebindende midler (se pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

En startdose på 5 mg rosuvastatin anbefales hos pasienter > 70 år (se pkt. 4.4). Ingen annen dosejustering er nødvendig på grunn av alder.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Anbefalt startdose er 5 mg rosuvastatin hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min). Dosene 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg er kontraindisert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av Rosuvastatin/Ezetimib Krka hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert ved alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score 5 til 6). Behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Etnisitet

Det er sett økt systemisk eksponering hos personer med asiatisk opprinnelse (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Anbefalt startdose er 5 mg rosuvastatin for pasienter med asiatisk opprinnelse. Dosene 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg er kontraindisert hos disse pasientene.

Genetiske polymorfismer

Genotypene SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC og ABCG2 (BCRP) c.421AA har vist seg å være assosiert med økt eksponering for rosuvastatin. For pasienter som er kjent med å ha c.521CC- eller c.421AA-genotypen, anbefales halvparten av den vanligvis anbefalte dosen og en maksimal døgndose på 20 mg rosuvastatin (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Pasienter med faktorer som predisponerer for myopati

Anbefalt startdose er 5 mg rosuvastatin til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati (se pkt. 4.4). Dosene 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg er kontraindisert hos enkelte av disse pasientene (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin er et substrat for forskjellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risiko for myopati (inkludert rabdomyolyse) øker når rosuvastatin administreres sammen med enkelte legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin på grunn av interaksjoner med disse transportproteinene (f.eks. ciklosporin, tikagrelor og enkelte proteasehemmere, inkludert kombinasjoner av ritonavir med atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir, se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det er mulig, bør alternative legemidler vurderes og, om nødvendig, bør midlertidig seponering av rosuvastatin overveies. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og rosuvastatin er uunngåelig, bør nytte/risiko ved samtidig behandling og dosejustering av rosuvastatin vurderes nøye (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rosuvastatin/Ezetimib Krka hos barn i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått. Rosuvastatin/Ezetimib Krka er ikke anbefalt til bruk hos barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka skal tas én gang daglig til samme tid, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er kontraindisert:

- hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- hos pasienter med aktiv leversykdom inkludert uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver stigning i serumtransaminase som overstiger 3 ganger øvre normalgrense (ULN).
- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min).
- hos pasienter med myopati.
- hos pasienter som får samtidig behandling med kombinasjonen sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).
- hos pasienter som får samtidig behandling med ciklosporin.
- under graviditet og amming, og til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg er kontraindisert hos pasienter med predisponerende faktorer for myopati/rabdomyolyse. Slike faktorer inkluderer:

- moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/min)
- hypotyreose
- tidligere kjent arvelig muskelsykdom hos pasienten eller i familien
- tidligere tilfeller av muskeltoksisitet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere eller fibrater
- alkoholmisbruk
- situasjoner hvor det kan forekomme økning i plasmanivåer
- asiatiske pasienter
- samtidig behandling med fibrater (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på nyrefunksjonen

Hos pasienter behandlet med høye doser rosuvastatin, spesielt 40 mg, ble det ved testing med urintrimler observert proteinuri som hadde hovedsakelig tubulær opprinnelse. I de fleste tilfellene var dette forbigående eller periodisk. Proteinuri er ikke vist å være tegn på akutt eller progressiv nyresykdom (se pkt. 4.8). Etter lansering har rapporteringshyppigheten for alvorlige nyrehendelser vært høyere for dosen på 40 mg. En evaluering av nyrefunksjonen bør vurderes ved rutineoppfølging av pasienter som behandles med 30 mg eller 40 mg rosuvastatin.

Effekt på skjelettmuskulaturen

Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, hos pasienter som behandles med rosuvastatin, uavhengig av dose, men spesielt med doser > 20 mg.

Etter markedsføring av ezetimib er det rapportert tilfeller av myopati og rabdomyolyse. Flertallet av pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med ezetimib. Rabdomyolyse er imidlertid rapportert svært sjeldent når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinase-nivå (CK-nivå) > 10 ganger ULN, må pasienter som tar ezetimib, ethvert statin og andre av disse midlene som pasienten tar samtidig, øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlige muskelsmerter, -ømheter eller -svakhet (se pkt. 4.8).

I noen få tilfeller har statiner blitt rapportert å indusere *de novo* eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Rosuvastatin/Ezetimib Krka skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-)administrert har blitt rapportert.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til forhøyet CK, da dette vanskeliggjør tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet ved baseline (> 5 x ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene. Hvis den andre testen bekrefter en baseline CK-verdi > 5 x ULN, bør behandlingen ikke startes.

Før behandling

Som for andre legemidler som inneholder HMG-CoA-reduktasehemmere, bør Rosuvastatin/Ezetimib Krka forskrives med forsiktighet til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- tidligere kjent arvelig muskelsykdom hos pasienten eller i familien
- tidligere tilfeller av muskeltoksisitet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere eller fibrater
- alkoholmisbruk
- alder > 70 år
- situasjoner hvor det kan forekomme økning i plasmanivåer (se pkt. 4.2, 4.5, og 5.2)
- samtidig behandling med fibrater

Hos slike pasienter bør risikoen ved behandling overveies i forhold til mulig nytte, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet ved baseline (> 5 x ULN), bør ikke behandlingen starte.

Under behandling

Pasienter skal anmodes om å rapportere uforklarlige muskelsmerter, muskelsvakhet eller muskelkramper umiddelbart, spesielt hvis dette assosieres med malaise eller feber. CK-nivåer bør

måles hos disse pasientene. Behandling bør opphøre hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet ($> 5 \times \text{ULN}$) eller hvis muskelsymptomene er alvorlige og forårsaker daglig ubehag (også om CK-nivåene er $\leq 5 \times \text{ULN}$). Dersom symptomene går over og CK-nivåene går tilbake til det normale, kan det overveies å gjenopptarte behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka eller en annen HMG-CoA-reduktasehemmer med laveste dose og nøye monitorering av pasienten. Rutinemonitorering av CK-nivåer hos asymptomatiske pasienter er ikke påkrevd.

Det har vært svært sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med statiner, inkludert rosuvastatin. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Det var ingen evidens for økte skjelettmuskeleffekter hos det lave antallet pasienter som fikk rosuvastatin samtidig med annen terapi i kliniske studier. Det er imidlertid sett en økning i myositt og myopati hos pasienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med fibrater, inkludert gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyre, azolantimykotika, proteasehemmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øker risikoen for myopati når det blir gitt samtidig med enkelte HMG-CoA-reduktasehemmere. En kombinasjon av Rosuvastatin/Ezetimib Krka og gemfibrozil anbefales derfor ikke. Nyten av videre endring i lipidnivåene ved kombinert bruk av Rosuvastatin/Ezetimib Krka med fibrater bør nøye veies mot potensiell risiko ved slike kombinasjoner. Dosene på 30 mg og 40 mg rosuvastatin er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8).

Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør ikke brukes av pasienter med en akutt, alvorlig tilstand som tyder på myopati eller som predisponerer for utvikling av nyresvikt sekundært til rabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotensjon, større kirurgisk inngrep, traume, alvorlig metabolsk-, endokrin- og elektrolyttforstyrrelse eller ukontrollerte kramper).

Fusidinsyre

Rosuvastatin/Ezetimib Krka skal ikke brukes samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller i løpet av syv dager etter at fusidinsyrebehandlingen er avsluttet. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må behandling med statin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt en kombinasjon av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasientene må informeres om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, -smerte eller -ømhet.

Behandling med statin kan startes opp igjen syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

Ved spesielle omstendigheter hvor forlenget bruk av systemisk fusidinsyre er nødvendig, for eksempel ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig bruk av Rosuvastatin/Ezetimib Krka og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

Levereffekter

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, bør Rosuvastatin/Ezetimib Krka brukes med forsiktighet hos pasienter som konsumerer store mengder alkohol og/eller har en historikk som inkluderer leversykdom.

Det anbefales at leverfunksjonstester utføres før og 3 måneder etter behandlingsstart. Behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka bør avsluttes eller dosen reduseres hvis serumtransaminasenivåene er større enn 3 ganger øvre normalgrense. Rapporteringshyppigheten for alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) ved bruk etter lansering er høyere for 40 mg rosuvastatin.

Hos pasienter med sekundær hyperkolesterolemi forårsaket av hypotyreose eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sykdommen behandles før behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka starter.

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib samtidig med et statin, er det sett påfølgende økning i serumtransaminaser ($\geq 3 \times$ øvre normalgrense [ULN]). Det anbefales at leverfunksjonstester utføres før behandlingsstart med Rosuvastatin/Ezetimib Krka (se pkt. 4.8).

Etnisitet

Farmakokinetiske studier med rosuvastatin viser en økning i eksponering hos personer med asiatisk opprinnelse sammenlignet med personer med europeisk opprinnelse (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Proteasehemmere

Det er observert økt systemisk eksponering for rosuvastatin hos individer som får rosuvastatin samtidig med forskjellige proteasehemmere i kombinasjon med ritonavir. Både fordelen med lipidsenking ved bruk av rosuvastatin til hiv-pasienter som får proteasehemmere, og potensialet for økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin ved behandlingsstart og opptitrering av rosuvastatindoser hos pasienter som behandles med proteasehemmere, bør vurderes. Samtidig behandling med visse proteasehemmere anbefales ikke med mindre rosuvastatindosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Interstitiell lungesykdom

Det har blitt rapportert om særskilte tilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan omfatte dyspné, tørrhoste og forverring av allmenntilstanden (fatigue, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, bør behandlingen med statiner seponeres.

Diabetes mellitus

Det foreligger noe dokumentasjon som tyder på at statiner som en klasse øker blodglukose, og at det hos noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan gi et nivå av hyperglykemi der en formell diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner, og bør derfor ikke være noen grunn til å stoppe statinbehandling. Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, økte triglyserider, hypertensjon) bør kontrolleres både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterte totale frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % med rosuvastatin og 2,3 % med placebo, hovedsakelig hos pasienter med fastende glukose på 5,6 til 6,9 mmol/l.

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått.

Hvis det er mistanke om gallestein hos en pasient som får Rosuvastatin/Ezetimib Krka og fenofibrat, er det nødvendig med undersøkelse av galleblæren, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Antikoagulantia

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Rosuvastatin/Ezetimib Krka gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen, eller fluindion (se pkt. 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert ved bruk av rosuvastatin. Ved forskriving bør pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Dersom tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår, skal Rosuvastatin/Ezetimib Krka seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon slik som SJS eller DRESS ved bruk av Rosuvastatin/Ezetimib Krka, skal ikke behandling med Rosuvastatin/Ezetimib Krka på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Hjelpestoffer

Rosuvastatin/Ezetimib Krka inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner

Ciklosporin: Samtidig administrering av Rosuvastatin/Ezetimib Krka med ciklosporin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Under samtidig behandling med rosuvastatin og ciklosporin var AUC-verdiene for rosuvastatin i gjennomsnitt 7 ganger høyere enn de som ble observert hos friske frivillige (se tabell 1). Samtidig administrering påvirket ikke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin.

I en studie med åtte post-nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance på > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkeltdose på 10 mg ezetimib til en 3,4 ganger (intervall 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe fra en annen studie ($n = 17$), som fikk ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med samtidige kontroller som fikk ezetimib alene. I en overkrysningsstudie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av samtidig administrert ezetimib på ciklosporineksponering, har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter.

Ikke anbefalte kombinasjoner

Proteasehemmere: Selv om eksakt virkningsmekanisme for interaksjonen er ukjent, kan samtidig behandling med proteasehemmer øke rosuvastatineksponeringen betydelig (se tabell 1). Samtidig behandling med 10 mg rosuvastatin og et kombinasjonspreparat med to proteasehemmere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) hos friske frivillige i en farmakokinetikkstudie, var forbundet med henholdsvis ca. 3 og 7 ganger økning i rosuvastatin AUC og $C_{\max}$ ved steady-state. Samtidig bruk av rosuvastatin og enkelte kombinasjoner av proteasehemmere kan vurderes etter nøye vurdering av dosejustering av rosuvastatin basert på forventet økning i rosuvastatineksponeringen (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1).

Tikagrelor: Tikagrelor hemmer transportproteinet BCRP, noe som fører til en 2,6 ganger økning i AUC for rosuvastatin, og dette kan medføre økt risiko for myopati. Det bør gjøres en vurdering av nytten ved å forebygge alvorlige kardiovaskulære hendelser med rosuvastatin opp mot risikoen forbundet med økte plasmakonsentrasjoner av rosuvastatin.

Transportproteinhemmere: Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, inkludert OATP1B1, en opptakstransportør i leveren, og BCRP, en efflukstransportør. Samtidig administrering av rosuvastatin og legemidler som hemmer disse transportproteinene, kan føre til økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin og en økt risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1)

Fibrater: Samtidig behandling med rosuvastatin og gemfibrozil medførte en 2 ganger-økning av $C_{\max}$ og AUC for rosuvastatin (se pkt.4.4).

På bakgrunn av data fra spesifikke interaksjonsstudier forventes det ingen relevante farmakokinetiske interaksjoner med fenofibrat, men det kan inntreffe en farmakodynamisk interaksjon. Gemfibrozil, fenofibrat og andre fibrater øker risikoen for myopati når det gis sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere, sannsynligvis fordi de kan gi myopati når de gis alene. Dosene 30 mg/10 mg og

40 mg/10 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av et fibrat (se pkt. 4.3 og 4.4). Disse pasientene bør også starte med 5 mg dose.

Hos pasienter som bruker fenofibrat og ezetimib, skal leger være oppmerksomme på mulig risiko for gallestein og galleblæresykdommer (se pkt. 4.4 og 4.8).

Ved mistanke om gallestein hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.8).

Ved samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrozil, økte totalkonsentrasjon av ezetimib beskjedent (henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger). Bruk av ezetimib sammen med andre fibrater er ikke undersøkt.

Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallestein. I dyrestudier økte noen ganger ezetimib kolesterol i galleblærens galle, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Risiko forbundet med gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Fusidinsyre: Interaksjonsstudier mellom rosuvastatin og fusidinsyre er ikke utført. Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre med statiner. Mekanismen til denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge deler) er fortsatt ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med rosuvastatin seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. Se også pkt. 4.4.

Andre interaksjoner

Antacida: Samtidig administrasjon av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Samtidig inntak av rosuvastatin og en syrenøytraliserende suspensjon som inneholdt aluminium- og magnesiumhydroksid, ga en reduksjon i plasmakonsentrasjon av rosuvastatin på omtrent 50 %. Denne effekten ble mindre når antacidumet ble dosert 2 timer etter rosuvastatin. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke studert.

Antikoagulantia: I en studie med tolv friske voksne menn, var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrering av ezetimib (10 mg én gang daglig). Etter markedsføring er det imidlertid rapportert om økt INR hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion, bør INR overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere kan oppstart av behandling eller doseopptitrering med rosuvastatin til pasienter som samtidig behandles med vitamin-K-antagonister (f.eks. warfarin eller andre kumarinantikoagulantia), resultere i en økning i INR. Seponering eller nedtitrering av rosuvastatin kan resultere i en reduksjon i INR. I slike tilfeller bør passende monitorering av INR foretas.

Erytromycin: Samtidig bruk av rosuvastatin og erytromycin resulterte i en 20 % reduksjon i AUC og 30 % reduksjon i $C_{\max}$ for rosuvastatin. Denne interaksjonen kan være forårsaket av økning i tarmmotilitet forårsaket av erytromycin.

Cytokrom P450-enzym: Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser at rosuvastatin verken hemmer eller inducerer cytokrom P450-isoenzymene. I tillegg er rosuvastatin et svakt substrat for disse isoenzymene. Det ventes derfor ingen interaksjoner som følge av cytokrom P450-metabolisme. Det er

ikke observert klinisk relevante interaksjoner mellom rosuvastatin og flukonazol (en hemmer av CYP2C9 og CYP3A4) eller ketokonazol (en hemmer av CYP2A6 og CYP3A4).

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzym. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller av N-acetyltransferase.

Kolestyramin: Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med ca. 55 %. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av ezetimib til kolestyramin, kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Digoksin: Basert på data fra spesifikke interaksjonsstudier, er klinisk relevante interaksjoner med digoksin ikke forventet.

Orale prevensjonsmidler/hormonerstatningsbehandling (HRT): Samtidig bruk av rosuvastatin og et oralt prevensjonsmiddel resulterte i en økning i etinyløstradiol og norgestrel AUC på henholdsvis 26 % og 34 %. Det bør tas hensyn til de økte plasmanivåene ved valg av dose prevensjonsmiddel. Det er ingen farmakokinetiske data tilgjengelig fra kvinner som får samtidig behandling med rosuvastatin og hormonerstatningsbehandling, og en lignende effekt kan derfor ikke utelukkes. Kombinasjonen er imidlertid brukt i stor grad av kvinner i kliniske studier, og ble godt tolerert.

Interaksjoner som krever dosejustering av rosuvastatin (se også tabell 1): Når det er nødvendig å administrere rosuvastatin sammen med andre legemidler som er kjent for å øke rosuvastatineksponeringen, bør rosuvastatindosen justeres. Start med en dose av rosuvastatin på 5 mg én gang daglig dersom forventet økning i eksponering (AUC) er omtrent doblet eller mer. Maksimal daglig dose rosuvastatin bør justeres slik at forventet rosuvastatineksponering sannsynligvis ikke vil overstige den som en 40 mg daglig dose rosuvastatin tatt uten interagerende legemiddel gir, for eksempel én 20 mg dose rosuvastatin med gemfibrozil (1,9 ganger økning), og én 10 mg dose rosuvastatin med kombinasjonen atazanavir/ritonavir (3,1 ganger økning).

Dersom legemidlet viser seg å øke AUC for rosuvastatin med mindre enn 2 ganger, trenger ikke startdosen reduseres, men forsiktighet bør utvises dersom rosuvastatindosen økes til over 20 mg.

Tabell 1. Effekt av samtidig administrerte legemidler på rosuvastatineksponering (AUC i synkende størrelsesorden) fra publiserte kliniske studier

2-ganger eller mer enn 2-ganger økning av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) én gang daglig, 15 dager	10 mg, enkeltdose	7,4-ganger ↑
Ciklosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder	10 mg OD, 10 dager	7,1-ganger ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dager	5 mg, enkeltdose	5,2-ganger ↑
Regorafenib 160 mg én gang daglig, 14 dager	5 mg, enkeltdose	3,8-ganger ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dager	10 mg, enkeltdose	3,1-ganger ↑
Roksadustat 200 mg QOD	10 mg, enkeltdose	2,9-ganger ↑

Velpatasvir 100 mg én gang daglig	10 mg, enkeltdose	2,7-ganger ↑
Momelotinib 200 mg OD, 6 dager	10 mg, enkeltdose	2,7-ganger ↑
Tikagrelor 90 mg BID, 2 dager	10 mg, enkeltdose	2,6-ganger ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg én gang daglig/ dasabuvir 400 mg to ganger daglig, 14 dager	5 mg, enkeltdose	2,6-ganger ↑
Teriflunomid, Leflunomid	Ikke tilgjengelig	2,5-ganger ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg én gang daglig, 11 dager	10 mg, enkeltdose	2,3-ganger ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg én gang daglig, 7 dager	5 mg OD, 7 dager	2,2-ganger ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dager	20 mg OD, 7 dager	2,1-ganger ↑
Capmatinib 400 mg BID	10 mg, enkeltdose	2,1-ganger ↑
Klopidogrel 300 mg bolus, etterfulgt av 75 mg i løpet av 24 timer	20 mg, enkeltdose	2-ganger ↑
Tafamidis 61 mg BID på dag 1 & 2, etterfulgt av én gang dalig på dag 3 til 9	10 mg, enkeltdose	2,0-ganger ↑
Fostamatinib 100 mg to ganger daglig	20 mg, enkeltdose	2,0-ganger ↑
Gemfibrosil 600 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	1,9-ganger ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, enkeltdose	1,9-ganger ↑
Mindre enn 2-ganger økning av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	1,6-ganger ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dager	10 mg OD, 7 dager	1,5-ganger ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dager	10 mg, enkeltdose	1,4-ganger ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ikke tilgjengelig	1,4-ganger ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	1,4-ganger ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dager	10 mg, OD, 14 dager	1,2-ganger ↑**
Reduksjon av AUC for rosuvastatin		
Interagerende legemiddel doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Erytromycin 500 mg QID, 7 dager	80 mg, enkeldose	20 % ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dager	20 mg, enkeltdose	47 % ↓

*Data gitt som x-ganger endring representerer en enkel ratio mellom samtidig administrering og rosuvastatin alene. Data gitt som % endring representerer % relativ forskjell til rosuvastatin alene. Økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”.

**Flere interaksjonsstudier er utført med forskjellige rosuvastatindoser, tabellen viser den mest signifikante ratioen

AUC = areal under kurve; OD = en gang daglig; BID = to ganger daglig; TID = tre ganger daglig; QID = fire ganger daglig; QOD = annenhver dag

Følgende legemiddel/kombinasjoner hadde ingen klinisk signifikant effekt på AUC-ratio for rosuvastatin ved samtidig administrering: aleglitazar 0,3 mg 7 dager dosering; fenofibrat 67 mg 7 dager TID dosering; flukonazol 200 mg 11 dager OD dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dager BID dosering; ketokonazol 200 mg 7 dager BID dosering; rifampin 450 mg 7 dager OD dosering; silymarin 140 mg 5 dager TID dosering.

I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, deksametorfan, digoksin, orale antikonseptiva (etinylostradiol og levonorgestrel), glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administrasjon. Cimetidin gitt samtidig med ezetimib hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Utrekningen av interaksjoner i den pediatriske populasjonen er ikke kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Rosuvastatin/Ezetimib Krka er kontraindisert under graviditet og amming (se pkt. 4.3).

Graviditet

Kvinner i fertil alder skal bruke hensiktsmessig prevensjon.

Da kolesterol og andre preparater av kolesterolbiosyntesen er vesentlige for utviklingen av fosteret, er den potensielle risikoen ved hemming av HMG-CoA-reduktase større enn fordelene av behandling under graviditet. Dyrestudier gir begrenset bevis for reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal behandling med dette legemidlet opphøre umiddelbart.

Det foreligger ingen kliniske data på bruk av ezetimib under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib alene har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data fra publiserte kasuistikker indikerer at både rosuvastatin og ezetimib finnes i små mengder i morsmelk hos mennesker. På grunn av rosuvastatins virkningsmekanisme, foreligger det en potensiell risiko for bivirkninger hos spedbarn. Rosuvastatin/Ezetimib Krka er kontraindisert under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske forsøksdata om effekten av ezetimib på fertilitet hos mennesker. Ezetimib viste ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter. Ved høyere doser viste rosuvastatin testikkeltoksisitet hos aper og hunder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
- Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger ved bruk av rosuvastatin er vanligvis milde og forbigående. I kontrollerte kliniske studier var det mindre enn 4 % av pasientene som ble behandlet med rosuvastatin som avbrøt studiene på grunn av bivirkninger.

Bivirkningsprofilen for rosuvastatin er basert på data fra kliniske studier og utstrakt erfaring etter markedsføring. Bivirkninger for ezetimib ble observert hos pasienter behandlet med ezetimib (N = 2396) og med høyere forekomst enn med placebo (N = 1159) eller hos pasienter behandlet med ezetimib administrert sammen med et statin. Bivirkninger ble observert hos pasienter på ezetimib administrert samtidig med et statin (N = 11 308) og med større forekomst enn statin gitt alene (N = 9361). Bivirkninger for ezetimib etter markedsføring stammer fra rapporter med ezetimib administrert alene eller med et statin.

Bivirkningstabell

Tabell 2 Bivirkninger basert på data fra kliniske studier og etter markedsføring

MedDRA organklasser	Bivirkning	Hyppighet	
		Rosuvastatin	Ezetimib
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>	Trombocytopeni	Sjeldne	Ikke kjent
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert angioødem	Sjeldne	
	Overfølsomhetsreaksjoner inkludert utslett, urtikaria og anafylaksi	–	Ikke kjent
<i>Endokrine sykdommer</i>	Diabetes mellitus ¹	Vanlige	–
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	Redusert appetitt	–	Mindre vanlige
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Depresjon	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine	Vanlige	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige	Ikke kjent
	Polynevropati	Svært sjeldne	–
	Hukommelsestap	Svært sjeldne	–
	Perifer nevropati	Ikke kjent	–
	Søvnforstyrrelser inkludert insomni og mareritt	Ikke kjent	–
	Parestesi	–	Mindre vanlige
	Myasthenia gravis	Ikke kjent	–
<i>Øyesykdommer</i>	Okulær myasteni	Ikke kjent	–
<i>Karsykdommer</i>	Hetetokter, hypertensjon	–	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	Hoste	Ikke kjent	Mindre vanlige
	Dyspné	Ikke kjent	Ikke kjent
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Forstoppelse	Vanlige	Ikke kjent
	Kvalme	Vanlige	Mindre vanlige
	Abdominalmerter	Vanlige	Vanlige

	Pankreatitt	Sjeldne	Ikke kjent
	Diaré	Ikke kjent	Vanlige
	Tørr munn	–	Mindre vanlige
	Gastritt	–	Mindre vanlige
	Flatulens	–	Vanlige
	Dyspepsi, gastroøsofageal refluks	–	Mindre vanlige
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Forhøyede levertransaminaser	Sjeldne	–
	Gulsott	Svært sjeldne	–
	Hepatitt	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Gallesteinsykdom	–	Ikke kjent
	Galleblærebetennelse	–	Ikke kjent
<i>Hud- og underhuds-sykdommer</i>	Kløe	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Urtikaria	Mindre vanlige	Mindre vanlige
	Stevens-Johnsons syndrom	Ikke kjent	–
	Erytema multiforme	–	Ikke kjent
	Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Ikke kjent	–
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Myalgi	Vanlige	Vanlige
	Myopati (inkludert myositt)	Sjeldne	Ikke kjent
	Rabdomyolyse	Sjeldne	Ikke kjent
	Artralgi	Svært sjeldne	Mindre vanlige
	Immunomediert nekrotiserende myopati	Ikke kjent	–
	Senelidelser, noen ganger komplisert av ruptur	Ikke kjent	–
	Ryggsmerter	–	Mindre vanlige
	Muskelsvakhet	–	Mindre vanlige
	Smerter i ekstremitetene	–	Mindre vanlige
	Muskelspasmer, nakkesmerter	–	Mindre vanlige
	Lupuslignende syndrom	Sjeldne	–
	Muskelruptur	Sjeldne	–
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Hematuri	Svært sjeldne	–
<i>Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer</i>	Gynekomasti	Svært sjeldne	–
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni	Vanlige	Mindre vanlige
	Ødem	Ikke kjent	–
	Perifert ødem	–	Mindre vanlige
	Fatigue	–	Vanlige
	Brystmerter, smerter	–	Mindre vanlige
<i>Undersøkelser</i>	Økt ALAT og/eller ASAT	–	Vanlige

	Økt kreatinkinase (CK) i blod, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest	–	Mindre vanlige
--	---	---	----------------

¹Frekvens vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen)

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere synes forekomsten av bivirkninger av rosuvastatin å være doseavhengig.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Effekt på nyrefunksjonen: Hos pasienter behandlet med rosuvastatin ble det, ved testing med urintrimler, observert proteinuri som hovedsakelig hadde tubulær opprinnelse. Skift i urinprotein fra "ingen" eller "spor" til "++" eller mer ble sett hos < 1 % av pasientene behandlet med 10 og 20 mg på et tidspunkt under behandlingen, og hos ca. 3 % av pasientene behandlet med 40 mg. En mindre økning i skift fra "ingen" eller "spor" til "+" ble observert med dosen på 20 mg. I de fleste tilfellene minsket eller forsvant proteinuri spontant ved fortsatt behandling. Gjennomgang av kliniske studier og klinisk erfaring etter markedsføring har til nå ikke påvist en årsakssammenheng mellom proteinuri og akutt eller progressiv nyresykdom.

Hematuri har blitt observert hos pasienter som behandles med rosuvastatin, men data fra kliniske studier viser at forekomsten er lav.

Effekt på skjelettmuskulatur: Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati (inkludert myositt) og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse med og uten akutt nyresvikt, hos individer som behandles med rosuvastatin, uavhengig av dose, men spesielt med doser > 20 mg.

En doserelatert økning i CK-nivåer er observert hos pasienter som tar rosuvastatin. Majoriteten av tilfellene var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-nivåene er forhøyet (> 5 x ULN), bør behandlingen avbrytes (se pkt. 4.4).

Levereffekter: Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere er det sett en doserelatert stigning i transaminaser hos et lite antall pasienter som behandles med rosuvastatin; de fleste tilfeller var milde, asymptomatiske og forbigående.

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med enkelte statiner:

- Seksuell dysfunksjon
- Uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.4)

Rapporteringsfrekvensen for rabdomyolyse, alvorlig nyrepåvirkning og alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) er høyere ved bruk av dosen på 40 mg.

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi med ezetimib, var forekomsten av klinisk betydningsfulle stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 3 x ULN, påfølgende) tilsvarende for ezetimib (0,5 %) og placebo (0,3 %). I studier med kombinasjonsbehandling var forekomsten 1,3 % for pasienter behandlet med ezetimib og et statin samtidig, og 0,4 % for pasienter behandlet med et statin alene. Disse stigningene var vanligvis asymptomatiske, ikke forbundet med kolestase og gikk tilbake til baseline etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CK > 10 x ULN rapportert hos 4 av 1674 (0,2 %) pasienter som fikk ezetimib alene, mot 1 av 786 (0,1 %) pasienter som fikk placebo, og hos 1 av 917 (0,1 %) pasienter som fikk ezetimib samtidig med et statin, mot 4 av 929 (0,4 %) pasienter gitt et statin alene. Det var ikke større

grad av myopati og rbdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Forhøyet CK $> 10 \times \text{ULN}$ og muskelsymptomer med rosuvastatin etter mosjon eller økt fysisk aktivitet, ble observert hyppigere i en 52-ukers klinisk studie hos barn og ungdom sammenlignet med voksne (se pkt. 4.4). Utenom dette var sikkerhetsprofilen av rosuvastatin lik hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

I en studie for ezetimib med pediatriske pasienter (6 til 10 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi ($n = 138$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) sett hos 1,1 % (1 pasient) av pasientene i ezetimibgruppen sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Det var ingen økning i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes.

Rosuvastatin

Leverfunksjon og CK-nivå bør overvåkes. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil ha noen effekt.

Ezetimib

I kliniske studier ble administrering av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter orale enkeltdoser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

Noen få tilfeller av overdosering med ezetimib er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, kombinasjoner av ulike lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA06.

Rosuvastatin

Virkningsmekanisme

Rosuvastatin er en selektiv og kompetitiv hemmer av HMG-CoA-reduktase, som er det hastighetsbestemmende enzymet som omdanner 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A til mevalonat, en forløper til kolesterol. Rosuvastatin virker hovedsakelig i lever, som er målorganet for kolesterolsenkning.

Rosuvastatin øker antallet hepatiske LDL-reseptorer på celleoverflaten, og øker dermed opptak og katabolisme av LDL samt hemmer den hepatiske syntesen av VLDL. Dermed reduseres det totale antallet VLDL- og LDL-partikler.

Farmakodynamiske effekter

Rosuvastatin reduserer forhøyet LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider, og øker HDL-kolesterol. Det senker også Apo B, non-HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, VLDL-TG og øker Apo A-I (se tabell 3). Rosuvastatin senker også ratio for LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol og non-HDL-kolesterol/HDL-kolesterol og Apo B/Apo A-I.

Tabell 3: Doserrespons hos pasienter med primær hyperkolesterolemi (type IIa og IIb) (justert gjennomsnittlig endring fra baseline i prosent)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-HDL-C	Apo B	Apo A-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

Terapeutisk effekt oppnås innen 1 uke fra behandlingsstart, og 90 % av maksimal respons oppnås innen to uker. Maksimal respons oppnås vanligvis innen 4 uker og opprettholdes deretter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Rosuvastatin er effektiv hos voksne pasienter med hyperkolesterolemi, med og uten hypertriglyseridemi, uavhengig av etnisitet, kjønn eller alder og også i spesielle grupper, som diabetikere eller pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

I sammenstilte fase 3-data er rosuvastatin vist å være effektiv til behandling hos de fleste pasienter med type IIa og IIb hyperkolesterolemi (gjennomsnittlig baseline LDL-kolesterol ca. 4,8 mmol/l) i forhold til behandlingsmål fastsatt av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Cirka 80 % av pasientene behandlet med 10 mg nådde behandlingsmålet for LDL-kolesterolnivå (EAS; < 3 mmol/l).

I en stor studie på pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, fikk 435 pasienter rosuvastatin fra 20 til 80 mg i et forsert titreringsdesign. Alle dosene viste en positiv effekt på lipidparametre og oppnåelse av fastsatte behandlingsmål. Etter titrering til en daglig dose på 40 mg (12 ukers behandling), var LDL-kolesterol redusert med 53 %. Trettitre prosent (33 %) av pasientene nådde behandlingsmål for LDL-kolesterol nivåer (EAS; < 3 mmol/l).

I en åpen, forsert titreringsstudie ble effekten av behandling med rosuvastatin 20-40 mg evaluert hos 42 pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Gjennomsnittlig LDL-kolesterolreduksjon for hele gruppen var 22 %.

Ezetimib

Virkningsmekanisme

Ezetimib tilhører en ny klasse lipidsenkende midler som selektivt hemmer absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler fra tarmen. Ezetimib er oralt aktiv, og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallesyre [resiner], fibrinsyrederivater og plantestanoler). Det molekylære målet for ezetimib er steroltransportøren Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og dermed reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2-ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

Farmakodynamiske effekter

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallsyrer, progesteron, etinyløstradiol eller de fettløselige vitaminene A og D.

Epidemiologiske studier har vist at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er direkte relatert til nivåene av totalkolesterol og LDL-kolesterol, og inverst relatert til nivået av HDL-kolesterol.

Administrering av ezetimib sammen med et statin er effektivt for reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronarsykdom og tidligere akutt koronarsyndrom.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske studier førte ezetimib, enten som monoterapi eller gitt sammen med et statin, til signifikant reduksjon av totalkolesterol, lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) og økning av lipoprotein-kolesterol med høy tetthet (HDL-kolesterol) hos pasienter med hyperkolesterolemi.

Primær hyperkolesterolemi

I en dobbeltblindet, placebokontrollert, 8-ukers studie ble 769 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med statin monoterapi, og som ikke hadde nådd målene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl], avhengig av baselineverdiene), randomisert til behandling med enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin pågående statinbehandling.

Blant statinbehandlede pasienter som ikke hadde nådd målet for LDL-kolesterol ved baseline (ca. 82 %), ble målet for LDL-kolesterol ved studieslutt oppnådd av signifikant flere pasienter randomisert til ezetimib sammenlignet med pasienter randomisert til placebo, henholdsvis 72 % og 19 %. Tilsvarende LDL-kolesterol-reduksjoner var signifikant forskjellig (henholdsvis 25 % for ezetimib og 4 % for placebo). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og TG signifikant redusert og HDL-kolesterol økt når ezetimib ble gitt som tillegg til pågående statinbehandling, sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillegg til statinbehandling reduserte median for C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra baseline.

I to dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte, 12-ukers studier med 1719 pasienter med primær hyperkolesterolemi, førte ezetimib 10 mg til en signifikant reduksjon i totalkolesterol (13 %), LDL-kolesterol (19 %), Apo B (14 %) og TG (8 %) og økning i HDL-kolesterol (3 %) sammenlignet med placebo. I tillegg hadde ezetimib ingen effekt på plasmakonsentrasjonene av de fettløselige vitaminene A, D og E, ingen effekt på protrombintid og, i likhet med andre lipidsenkende midler, påvirket ezetimib ikke adrenokortikal produksjon av steroidhormoner.

Rosuvastatin/ezetimib

Klinisk effekt og sikkerhet

En 6-ukers, randomisert, dobbeltblindet, klinisk parallellgruppestudie evaluerte sikkerhet og effekt av ezetimib 10 mg lagt til stabil rosuvastatinbehandling sammenlignet med opptitrering av rosuvastatin fra 5 til 10 mg eller fra 10 til 20 mg (n=440). Samlede data viste at ezetimib lagt til stabil rosuvastatinbehandling 5 mg eller 10 mg reduserte LDL-kolesterol med 21 %. Som kontrast førte en fordobling av rosuvastatin til 10 mg eller 20 mg til at LDL-kolesterolet ble redusert med 5,7 % (forskjell mellom gruppene på 15,2 %, p < 0,001). Individuelt reduserte ezetimib pluss rosuvastatin 5 mg LDL-kolesterol mer enn rosuvastatin 10 mg (forskjell på 12,3 %, p < 0,001), og ezetimib pluss rosuvastatin 10 mg reduserte LDL-kolesterol mer enn rosuvastatin 20 mg (forskjell på 17,5 %, p < 0,001).

En 6-ukers, randomisert studie ble utført for å undersøke effekt og sikkerhet av rosuvastatin 40 mg alene eller i kombinasjon med ezetimib 10 mg hos pasienter med høy risiko for koronarsykdom

(n=469). Av pasientene som fikk rosuvastatin/ezetimib var det signifikant flere som oppnådde sitt ATP III LDL-kolesterolmål ($<2,6$ mmol/l [< 100 mg/dl], 94,0 % vs. 79,1 %, $p < 0,001$) og det frivillige LDL-kolesterolmålet ($<1,8$ mmol/l [< 70 mg/dl]) for pasienter med svært høy risiko (79,6 % vs. 35,0%, $p < 0,001$) enn ved rosuvastatin alene. Kombinasjonen rosuvastatin/ezetimib reduserte LDL-kolesterol signifikant mer enn rosuvastatin (-69,8 % vs. -57,1%, $p < 0,001$). Andre komponenter av lipid/lipoproteinprofilen ble også signifikant ($p < 0,001$) forbedret med rosuvastatin/ezetimib.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med rosuvastatin/ezetimib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av forhøyet kolesterol (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Rosuvastatin

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av rosuvastatin oppnås ca. 5 timer etter oral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 20 %.

Distribusjon

Rosuvastatin tas hovedsakelig opp i leveren, som er primært sted for kolesterol syntese og clearance av LDL-kolesterol. Distribusjonsvolumet til rosuvastatin er ca. 134 liter. Cirka 90 % av rosuvastatin bindes til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Rosuvastatin metaboliseres i begrenset grad (ca. 10 %). *In vitro* metabolismestudier med humane hepatocytter indikerer at rosuvastatin i liten grad er et substrat for cytokrom P450-basert metabolisme. CYP2C9 var isoenzymet som hovedsakelig var involvert, med 2C19, 3A4 og 2D6 involvert i mindre grad. Identifiserte hovedmetabolitter er N-desmetylmetylmetabolitten og laktonmetabolitter. N-desmetylmetylmetabolitten er ca. 50 % mindre aktiv enn rosuvastatin, mens laktonformen anses å være klinisk inaktiv. Rosuvastatin står for mer enn 90 % av den sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktiviteten.

Eliminasjon

Cirka 90 % av rosuvastatindosen skilles uforandret ut i feces (bestående av absorbert og ikke-absorbert virkestoff), og resten skilles ut i urinen. Cirka 5 % skilles ut uforandret i urin. Eliminasjonshalveringstiden i plasma er ca. 19 timer. Eliminasjonshalveringstiden øker ikke med høyere doser. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance er ca. 50 liter/time (variasjonskoeffisient 21,7 %). Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er membrantransportproteinet OATP-C involvert ved opptak av rosuvastatin i lever. Dette transportproteinet er viktig i den hepatiske eliminasjonen av rosuvastatin.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for rosuvastatin øker doseproporsjonalt. Det er ingen endring i farmakokinetiske parametre etter gjentatte daglige doser.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Det er ikke sett noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til rosuvastatin med hensyn på alder eller kjønn hos voksne. Farmakokinetikken til rosuvastatin hos barn og ungdom med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, var tilsvarende som for voksne frivillige (se "Pediatrisk populasjon" nedenfor).

Etnisitet

Farmakokinetikkstudier viser omtrent en fordobling av median AUC og $C_{\max}$ hos personer med asiatisk opprinnelse (japanere, kinesere, filippinere, vietnamesere og koreanere) sammenlignet med personer med europeisk opprinnelse. Asiat-indere viser en ca. 1,3 ganger økning av median AUC og $C_{\max}$. En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken mellom grupper med personer med europeisk opprinnelse og personer med afrikansk opprinnelse.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon hadde lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ingen påvirkning på plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin eller N-desmetylmetabolitten. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) hadde imidlertid en 3-doblet økning i plasmakonsentrasjon og en 9-doblet økning i N-desmetylmetabolittkonsentrasjonen sammenlignet med friske frivillige. Steady-state plasmakonsentrasjon for rosuvastatin hos pasienter som gjennomgår hemodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon, ble det ikke sett økt eksponering for rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh score på 7 eller lavere. Det ble imidlertid vist minst doblet systemisk eksponering hos to pasienter med Child-Pugh score på 8 og 9 sammenlignet med pasienter med lavere Child-Pugh score. Det finnes ikke data for pasienter med Child-Pugh score over 9.

Genetisk polymorfisme

Fordelingen av HMG-CoA-reduktasehemmere, inkludert rosuvastatin, involverer transportproteiner OATP1B1 og BCRP, som kodes av henholdsvis SLCO1B1-genet (OATP1B1) og ABCG2-genet (BCRP). Enkelte genvarianter, som SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA, er assosiert med henholdsvis omtrent 1,6 ganger høyere eksponering for rosuvastatin (AUC) og 2,4 ganger høyere eksponering sammenlignet med SLCO1B1 c.521TT- eller ABCG2 c.421CC-genotypene. For pasienter som er kjent med å ha disse genotypene (SLCO1B1 c.521CC eller ABCG2 c.421AA), anbefales en lavere døgndose av rosuvastatin.

Pediatrisk populasjon

To farmakokinetiske studier av rosuvastatin (gitt som tabletter) hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi fra 10 til 17 eller 6 til 17 år (totalt 214 pasienter) viste at eksponering hos barn ser ut til å være sammenlignbar eller lavere enn den hos voksne. Rosuvastatineksponeringen var forutsigbar med hensyn til dosering og tid i en periode på 2 år.

Ezetimib

Absorpsjon

Etter oral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) oppnås innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes, siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige media egnet for injeksjon.

Samtidig administrering av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som 10 mg tabletter. Ezetimib kan gis med eller uten mat.

Distribusjon

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I-reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma, og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av totalt legemiddel i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

Eliminasjon

Etter oral administrering av ^{14}C -ezetimib (20 mg) til mennesker, utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis feces og urin over en 10-dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til ezetimib er lik for barn ≥ 6 år og voksne. Farmakokinetiske data for barn < 6 år er ikke tilgjengelig. Klinisk erfaring hos barn og ungdom omfatter pasienter med homozygot eller heterozygot familiær hyperkolesterolemi, eller sitosterolemi.

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterolreduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose med 10 mg ezetimib, økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14-dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9), var gjennomsnittlig AUC for total ezetimib økt omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ezetimib anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon, på grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkeltdose med ezetimib 10 mg hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n=8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer ($n=9$). Dette resultatet vurderes ikke som klinisk signifikant. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere en pasient i denne studien (post-renal transplantasjon og som fikk flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

Kjønn

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er derfor nødvendig i forhold til kjønn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Rosuvastatin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet. Spesifikke tester for effekter på hERG har ikke

blitt evaluert. Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr utsatt for doser tilsvarende kliniske doser, er som følger: I toksisitetsstudier med gjentatte doser ble histopatologiske forandringer i leveren, trolig grunnet den farmakologiske effekten av rosuvastatin, observert hos mus, rotter og i mindre grad med virkning i galleblæren hos hunder, men ikke hos aper. I tillegg ble testikulær toksisitet observert hos aper og hunder ved høyere doser. Reproduksjonstoksitet ble sett hos rotter i form av redusert kullstørrelse, vekt og overlevelse for avkommet ved maternelt toksiske doser ved systemisk eksponering mange ganger høyere enn terapeutisk dose.

Ezetimib

Dyrestudier av kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ettårsstudie med hunder med doser opptil 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i forekomsten av gallestein eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

I studier hvor ezetimib og statiner ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalte enn de som er sett ved behandling med statiner alene. Dette tilskrives farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn terapeutisk dose til mennesker (omtrent 20 ganger AUC-nivået for statiner og 500 til 2000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

I en serie med *in vivo*- og *in vitro*-tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke gentoksisk potensial. Langvarige karsinogenitetsstudier med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter, og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/dag. Samtidig behandling med ezetimib og statiner var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste torakale og kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler). Administrasjon av ezetimib sammen med lovastatin resulterte i embryonale effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Laktose

Mannitol (E421)

Krysspovidon, type A

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat (E487)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Triacetin

Jernoksid, gult (E172) – for 10 mg/10 mg og 30 mg/10 mg

Jernoksid, rødt (E172) – for 20 mg/10 mg, 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg
Jernoksid, sort (E172) – for 30 mg/10 mg og 40 mg/10 mg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, filmdrasjerte tabletter:
Blister (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 10, 30, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i en eske.

Rosuvastatin/Ezetimib Krka 30 mg/10 mg, 40 mg/10 mg, filmdrasjerte tabletter:
Blister (OPA/Aluminium/PVC//Aluminium): 10, 30, 60, 90 og 100 filmdrasjerte tabletter i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg/10 mg: 22-15128
10 mg/10 mg: 22-14980
20 mg/10 mg: 22-14981
30 mg/10 mg: 24-16531
40 mg/10 mg: 24-16532

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

16.01.2026

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no.