

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10/5mg tabletten
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10/10mg tabletten
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10/20mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg tabletten
Elke tablet bevat 5 mg rosuvastatine (onder de vorm van calciumzout) en 10 mg ezetimibe.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 243,89 mg lactosemonohydraat en 0,243 mg natrium

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg tabletten
Elke tablet bevat 10 mg rosuvastatine (onder de vorm van calciumzout) en 10 mg ezetimibe.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 238,39 mg lactosemonohydraat en 0,243 mg natrium

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg tabletten
Elke tablet bevat 20 mg rosuvastatine (onder de vorm van calciumzout) en 10 mg ezetimibe.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 228,29 mg lactosemonohydraat en 0,243 mg natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg tabletten: witte tot gebroken witte, ronde, platte, niet-omhulde tablet, met de inscriptie "E2" aan de ene kant en "2" aan de andere kant. De diameter van de tablet is 10 mm.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg tabletten: witte tot gebroken witte, ovale, biconvexe, niet-omhulde tablet, met de inscriptie "E1" aan één kant en "1" aan de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn 15 mm x 7 mm

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg tabletten: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, niet-omhulde tablet. De diameter van de tablet is 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire hypercholesterolemie

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is geïndiceerd als aanvulling op een dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie als substitutietherapie bij volwassen patiënten die adequaat onder controle zijn met de individuele stoffen die gelijktijdig worden toegediend aan hetzelfde dosisniveau als in de vaste-dosiscombinatie, maar als afzonderlijke producten.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is geïndiceerd om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen als substitutietherapie bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHD) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), die adequaat onder controle zijn met de individuele stoffen die gelijktijdig worden toegediend aan hetzelfde dosisniveau als in de vaste-dosiscombinatie, maar als afzonderlijke producten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is geïndiceerd bij volwassen patiënten bij wie de hypercholesterolemie adequaat onder controle is met de afzonderlijk toegediende monocomponent-preparaten aan dezelfde dosissen als de aanbevolen combinatie.

De patiënt moet een geschikt lipiden-verlagend dieet volgen en moet dit dieet voortzetten tijdens de behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva tabletten.

De aanbevolen dagelijkse dosis is één tablet van de bepaalde sterkte, met of zonder voedsel.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of dosisaanpassing indien nodig mag alleen worden gedaan met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering is vastgesteld, is overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk. Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10mg/5 mg, 10 mg/10 mg en 10 mg/20 mg tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten die de 40 mg dosis van rosuvastatine vereisen.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva moet ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuurbindend middel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bij kinderen onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Gebruik bij ouderen

Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdosis van 5 mg rosuvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.4). De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of dosisaanpassing indien nodig mag alleen worden gedaan met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering is vastgesteld, is de overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist.

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosis van 5 mg rosuvastatine aanbevolen. De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponent-preparaten moeten worden gebruikt om de behandeling te starten of de dosis te wijzigen.

Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd voor alle dosissen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5 tot 6) is geen dosisaanpassing vereist. Behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child Pugh score 7 tot 9) of ernstige (Child Pugh score > 9) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2.). Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij Aziatische patiënten. De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponent-preparaten moeten worden gebruikt om de behandeling te starten of de dosis te wijzigen.

Genetisch polymorfisme

Er zijn specifieke types genetisch polymorfisme bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten waarvan bekend is dat ze deze specifieke polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosis van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva aanbevolen.

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosis 5 mg rosuvastatine (zie rubriek 4.4). De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponent-preparaten moeten worden gebruikt om de behandeling te starten of de dosis te wijzigen.

Gelijktijdige behandeling

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (inclusief rabdomyolyse) is verhoogd wanneer Ezetimibe/Rosuvastatine Teva tabletten gelijktijdig worden toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen verhogen (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubrieken 4.4 en 4.5). Indien mogelijk moeten alternatieve geneesmiddelen worden overwogen en, indien nodig, moet worden overwogen om de behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva tabletten tijdelijk te stoppen. In situaties waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva tabletten onvermijdelijk is, moeten de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de dosis rosuvastatine nauwgezet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva moet dagelijks op hetzelfde tijdstip van de dag met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel met wat water worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is gecontra-indiceerd:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (rosuvastatine, ezetimibe) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en elke verhoging van serumtransaminasen hoger dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN).
- gedurende de zwangerschap en borstvoeding en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte

- anticonceptieve maatregelen nemen.
- bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- bij patiënten met myopathie.
- bij patiënten die tegelijk ciclosporine gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de skeletspieren

Effecten op de skeletspieren bijv. myalgie, myopathie en, zelden, rhabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle dosissen, en in het bijzonder met dosissen > 20 mg. In post-marketing ervaring met ezetimibe zijn gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gemeld. Rhabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld bij gebruik van ezetimibe monotherapie en zeer zelden bij toevoeging van ezetimibe aan andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op rhabdomyolyse. Als myopathie wordt vermoed op basis van de spiersymptomen of wordt bevestigd op basis van de creatinekinasespiegel, moeten ezetimibe, een eventuele statine en eventuele andere middelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met een verhoogd risico op rhabdomyolyse, die de patiënt gelijktijdig gebruikt, onmiddellijk worden gestaakt. Alle patiënten die de behandeling starten, moeten worden gevraagd om elke onverklaarbare spierpijn, spiergevoeligheid of spierzwakte direct te melden (zie rubriek 4.8).

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Meting van creatinekinase

Creatinekinase (CK) mag niet gemeten worden na een zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausible alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden kan bemoeilijken.

Als de CK-spiegels bij aanvang significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moet een bevestigende test binnen 5-7 dagen worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, mag de behandeling niet worden opgestart.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van rosuvastatine. Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva en overweeg een alternatieve behandeling.

Heeft de patiënt door het gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

Vóór de behandeling

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva, evenals andere HMG-CoA reductaseremmers, moet met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie
- hypothyreoïdie

- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarin een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubriek 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten moeten de risico's van de behandeling afgewogen worden tegen de mogelijke voordelen en is klinische monitoring aanbevolen. Als de CK-spiegels bij aanvang significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), mag de behandeling niet worden opgestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten moeten worden gevraagd om onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkrampen, in het bijzonder als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. De CK-spiegels moeten bij deze patiënten worden gemeten. Als de CK-spiegels duidelijk verhoogd zijn (> 5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK-spiegels \leq 5 x ULN zijn), moet de behandeling worden gestaakt. Routine monitoring van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Er waren zeer zeldzame meldingen van een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na een behandeling met statines, waaronder rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinasespiegels, die aanhouden ondanks het staken van de statinetherapie.

In klinische studies bij een gering aantal patiënten die behandeld werden met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen, waren er geen aanwijzingen voor een toegenomen effect op de skeletspieren. Echter, bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide-antibiotica, is een verhoogde incidentie van myositis en myopathie waargenomen. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sommige HMG-CoA reductaseremmers. Daarom wordt de combinatie van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva met gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere veranderingen van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva tabletten en fibraten of nicotinezuur moet nauwgezet worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties.

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva mag niet worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening mogelijk wijzend op myopathie of waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (bijv. sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

Effecten op de lever

In gecontroleerde studies van gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimibe met een statine kregen, werden opeenvolgende verhogingen van de transaminasen (\geq 3 x de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]) waargenomen.

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren 3 maanden na het opstarten van de behandeling met rosuvastatine. Wanneer de concentratie van de serumtransaminasen hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde, moet de behandeling met rosuvastatine worden gestaakt of de dosis worden verlaagd.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie als gevolg van hypothyreoïdie of nefrotisch syndroom, moet de onderliggende ziekte eerst worden behandeld alvorens een behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatine Teva op te starten.

Vanwege de onbekende effecten van de verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, wordt Ezetimibe/Rosuvastatine Teva niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Effecten op de nieren

Proteïnurie, gedetecteerd met een dipstick-test en voornamelijk van tubulaire aard, is waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hogere dosissen rosuvastatine, in het bijzonder de dosis van 40 mg. In de meeste gevallen was deze van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteïnurie bleek niet voorspellend te zijn voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8).

Fusidinezuur

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met statines worden gestaakt gedurende de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er waren meldingen van rhabdomyolyse (waaronder sommige met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie ontvingen (zie rubriek 4.5). De patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen als ze eventuele symptomen van spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid vertonen.

De behandeling met statines mag opnieuw worden opgestart 7 dagen na de laatste dosis van fusidinezuur. In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere duur van systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak van de gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva en fusidinezuur alleen op individuele basis en onder strikt medisch toezicht worden overwogen.

Ras

Farmacokinetische studies met rosuvastatine tonen een toegenomen blootstelling bij Aziatische personen in vergelijking met Kaukasiërs (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Proteaseremmers

Bij personen die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir, is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. Het voordeel van lipidenverlaging door gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bij HIV-patiënten die proteaseremmers krijgen, moet afgewogen worden tegen de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine bij het opstarten van de behandeling en bij verhoging van de dosis rosuvastatine bij patiënten die behandeld worden met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen tenzij de dosis van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Interstitiële longziekte

Er zijn uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte gemeld met sommige statines, in het bijzonder bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De klinische kenmerken kunnen onder andere bestaan uit dyspnoe, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene toestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines worden gestopt.

Diabetes mellitus

Sommige gegevens suggereren dat statines als klasse de bloedglucose verhogen en bij sommige patiënten, met een hoog risico op diabetes in de toekomst, kunnen leiden tot een niveau van hyperglykemie waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag bijgevolg geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden opgevolgd conform de nationale richtlijnen.

In de JUPITER studie was de gerapporteerde totale frequentie van diabetes mellitus 2,8 % voor rosuvastatine

en 2,3 % voor placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchtere glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend samen met fibraten zijn niet vastgesteld. Als cholelithiase vermoed wordt bij een patiënt die Ezetimibe/Rosuvastatine Teva en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Anticoagulantia

Als Ezetimibe/Rosuvastatine Teva wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion, moet de International Normalised Ratio (INR) nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine: Zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bij kinderen onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld; bijgevolg is het gebruik ervan niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Leverziekte en alcohol

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overdreven hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Lactose

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Contra-indicaties

Ciclosporine: Tijdens gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine werden gemiddeld 7-maal hogere AUC-waarden van rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van ciclosporine niet.

De gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

In een studie na niertransplantatie bij 8 patiënten met een creatinineklaring > 50 ml/min onder een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een eenmalige dosis ezetimibe van 10 mg in een 3,4-voudige (bereik 2,3 tot 7,9-voudige) verhoging van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een andere studie (n=17). In een andere studie vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en verschillende andere geneesmiddelen kreeg, een 12-maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe in vergelijking met controles die alleen ezetimibe kregen. In een cross-over studie in twee perioden bij 12 gezonde proefpersonen resulteerde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 in een gemiddelde verhoging met 15% van de AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerde studie naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet uitgevoerd.

Niet-aanbevolen combinaties

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme niet bekend is, kan het gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie rubriek 4.5 Tabel). In een farmacokinetische studie bijvoorbeeld, was de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een, respectievelijk, ongeveer 3-voudige en 7-voudige verhoging van de AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan overwogen worden na zorgvuldige afweging van dosisaanpassingen van rosuvastatine op basis van de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel). De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of dosisaanpassing indien nodig mag alleen worden gedaan met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering is vastgesteld, is de overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

Transporteiwitremmers: Rosuvastatine is een substraat voor bepaalde transporteiwitten, waaronder de hepatic uptake transporter OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende middelen: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil resulteerde in een 2-voudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden.

Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende dosissen (> of gelijk aan 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) verhogen het risico op myopathie wanneer ze gelijktijdig met HMG-CoA reductaseremmers worden toegediend, vermoedelijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken wanneer ze alleen worden toegediend.

Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe krijgen, moeten artsen bedacht zijn op het mogelijke risico op cholelithiase en galblaasaandoeningen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Als cholelithiase wordt vermoed bij een patiënt die ezetimibe en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Gelijktijdige toediening met fenofibraat of gemfibrozil verhoogde matig de totale concentraties van ezetimibe (ongeveer 1,5- en 1,7-maal respectievelijk). Gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet bestudeerd. Fibraten kunnen de excretie van cholesterol in de gal verhogen, wat kan leiden tot cholelithiase. In dierstudies verhoogde ezetimibe soms de excretie van cholesterol in de gal, maar niet bij alle species (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico geassocieerd met het therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Fusidinezuur: Het risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is, of beide) is nog niet bekend. Bij patiënten die deze combinatie kregen, zijn gevallen van rhabdomyolyse (soms met fatale afloop) gemeld.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, moet de behandeling met rosuvastatine worden gestaakt tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

Andere interacties

Antacida: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacida-suspensie die aluminium- en magnesiumhydroxide bevatte, leidde tot een daling van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Gelijktijdige toediening met antacida verminderde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze verminderde absorptiesnelheid wordt niet als klinisch significant beschouwd.

Erythromycine: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erythromycine resulteerde in een daling van de AUC_{0-t} van rosuvastatine met 20% en een daling van de C_{max} van rosuvastatine met 30%. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen zijn door de toename van de darmmotiliteit onder invloed van erythromycine.

Cytochroom P450 enzymen: *In vitro* en *in vivo* onderzoek heeft aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor van cytochroom P450 iso-enzymen is. Bovendien is rosuvastatine een zwak substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties als gevolg van cytochroom P450-gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en fluconazol (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4). In preklinische studies is aangetoond dat ezetimibe geen geneesmiddel-metaboliserende cytochroom P450-enzymen induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4, of N-acetyltransferase.

Vitamine K-antagonisten: Zoals met andere HMG-CoA reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bv. warfarine of een ander coumarine anticoagulans), het opstarten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de "International Normalised Ratio" (INR).

Staken of verlagen van de dosis rosuvastatine kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk de INR adequaat op te volgen.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had geen effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd in een studie bij 12 gezonde volwassen mannen. Echter, er waren post-marketing meldingen van een verhoogde International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe werd toegevoegd aan warfarine of fluïndion. Als Ezetimibe/Rosuvastatine Teva wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine anticoagulans, of fluïndion, moet de INR nauwlettend worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.4).

Ticagrelor : Ticagrelor kan de renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, waardoor het risico op accumulatie van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot vermindering van de nierfunctie, een verhoogde CK spiegel en rbdomyolyse.

Orale anticonceptiva/hormonale substitutietherapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum resulteerde in een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26% en 34%. Men moet rekening houden met deze verhoogde plasmaspiegels bij het kiezen van de dosering van een oraal anticonceptivum. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en HST gebruiken en bijgevolg kan een gelijkaardig effect niet worden uitgesloten. De combinatie werd echter uitgebreid gebruikt bij vrouwen in klinische studies en werd goed verdragen. In klinische interactiestudies had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Colestyramine: Gelijktijdige toediening met colestyramine verminderde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) met ongeveer 55%. Deze interactie kan de incrementele verlaging van low-density lipoproteïne cholesterol (LDL-C) door toevoeging van ezetimibe aan colestyramine afzwakken (zie rubriek 4.2).

Ezetimibe: Gelijktijdig gebruik van 10 mg rosuvastatine en 10 mg ezetimibe resulteerde in een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine bij personen met hypercholesterolemie (zie onderstaande tabel). Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4). Het risico op deze bijwerkingen kan bijgevolg verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en rosuvastatine. Nauwgezette klinische monitoring van deze patiënten is aanbevolen.

Andere geneesmiddelen: Op basis van gegevens afkomstig van specifieke interactiestudies, wordt er geen klinisch relevante interactie tussen rosuvastatine en digoxine verwacht.

In klinische interactiestudies had ezetimibe bij gelijktijdige toediening geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, glipizide, tolbutamide of midazolam. Cimetidine gelijktijdig toegediend met ezetimibe had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe.

Interacties die een aanpassing van de dosis van rosuvastatine vereisen (zie ook Tabel hieronder):

Wanneer het nodig is om rosuvastatine toe te dienen samen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moet de dosis van rosuvastatine worden aangepast. Als de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer 2-maal of hoger is, wordt gestart met een dosis van 5 mg rosuvastatine eenmaal daags. De maximale dagelijkse dosis rosuvastatine moet zo worden aangepast dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine waarschijnlijk niet hoger zal zijn dan met een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine die zonder interagerende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige verhoging) en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie ritonavir/atazanavir (3,1-voudige verhoging).

Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; in volgorde van afnemende omvang) uit gepubliceerde klinische studies

Interagerend geneesmiddel dosisschema	Rosuvastatine dosisschema	Verandering in AUC van rosuvastatine*
Ciclosporine 75 mg BID tot 200 mg BID. 6 maanden	10 mg OD, 10 dagen	7,1-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD. 8 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	3,1-voud ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dagen	5 mg, enkelvoudige dosis	3,8-voud ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkelvoudige dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagen	5 mg, enkelvoudige dosis	2,6-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD. 11 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD. 7 dagen	5 mg OD, 7 dagen	2,2-voud ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	2,8-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID. 17 dagen	20 mg OD, 7 dagen	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkelvoudige dosis	2-voud ↑

Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	1,9-voud ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagen	10 mg OD, 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,4-voud ↑
Dronedarone 400 mg BID	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	1,4-voud ↑**
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagen	40 mg, 7 dagen	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dagen	10 mg, enkelvoudige dosis	↔
Fenofibrate 67 mg TID, 7 dagen	10 mg, 7 dagen	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dagen	20 mg, enkelvoudige dosis	↔
Ketoconazole 200 mg BID, 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	↔
Fluconazole 200 mg OD, 11 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	↔
Erythromycin 500 mg QID, 7 dagen	80 mg, enkelvoudige dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagen	20 mg, enkelvoudige dosis	47% ↓
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagen	10 mg, OD, 14 dagen	1,2-voud ↑**

* Gegevens weergegeven als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine.

Gegevens weergegeven als procentuele verandering geven het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine weer.

Een toename is weergegeven als '↑', geen verandering als '↔' en een afname als '↓'.

** Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende dosissen van rosuvastatine; in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.

OD = eenmaal daags; BID = tweemaal daags; TID = driemaal daags; QID = viermaal daags

De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of dosisaanpassing indien nodig mag alleen worden gedaan met de monoccomponenten en nadat de geschikte dosering is vastgesteld, is de overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd;

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Zwangerschap

Rosuvastatine:

Cholesterol en andere producten van de biosynthese van cholesterol zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remming van HMG-CoA reductase zijn groter dan de voordelen van de

behandeling tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek heeft beperkt bewijs geleverd voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.

Ezetimibe:

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek over het gebruik van ezetimibe in monotherapie heeft geen bewijs geleverd van directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Rosuvastatine:

Bij ratten wordt rosuvastatine uitgescheiden in de moedermelk. Bij mensen zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van rosuvastatine in de moedermelk (zie rubriek 4.3).

Ezetimibe:

In studies bij ratten is aangetoond dat ezetimibe in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is niet bekend of ezetimibe wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij mensen. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van rosuvastatine en/of ezetimibe op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er echter rekening mee gehouden worden dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die waargenomen werden met rosuvastatine, zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische studies werd minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met rosuvastatine, teruggetrokken uit de studie omwille van bijwerkingen.

In tot 112 weken durende klinische studies werd ezetimibe 10 mg daags toegediend alleen aan 2396 patiënten, of samen met een statine aan 11.308 patiënten of met fenofibraat aan 185 patiënten. Bijwerkingen waren over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar voor ezetimibe en placebo. Evenzo was de frequentie van stopzetting omwille van bijwerkingen vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo.

Volgens de beschikbare gegevens namen 1200 patiënten de combinatie rosuvastatine en ezetimibe in klinische studies. Zoals gemeld in de gepubliceerde literatuur, zijn de vaakst voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de combinatie van rosuvastatine-ezetimibe bij hypercholesterolemische patiënten verhoogde levertransaminases, maag- en darmproblemen en spierpijn. Dit zijn bekende bijwerkingen van de werkzame stoffen. Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan echter niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.2).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de volgende conventie: Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie ²		
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighedsreacties, inclusief angio-oedeem ²		
Endocriene aandoeningen	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust ³			
Psychische stoornissen					Depressie ^{2,5}
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn ^{2,4} , duizeligheid ²	Paresthesie ⁴		Polyneuropathie ² , geheugenverlies ²	Perifere neuropathie ² slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) ² Myasthenia gravis
Oogaandoeningen					Oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen		Opvliegers ³ ; hypertensie ³			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest ³			Dyspnoe ^{2,5}
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie ² , misselijkheid ² , buikpijn ^{2,3} , diarree ³ flatulentie ³	Dyspepsie ³ gastro-oesofageale refluxziekte ³ ; misselijkheid ³ droge mond ⁴ ; gastritis ⁴	Pancreatitis ²		
Lever- en galaandoeningen			Verhoogde levertransaminasen ²	Geelzucht ² , hepatitis ²	Cholelithiase ⁵ ; cholecystitis ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus ^{2,4} , huiduitslag ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			Stevens-Johnson syndroom ² , erythema multiforme ⁵ , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische

					symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie ^{2,4}	Artralgie ³ ; spierspasmen ³ ; nekpijn ³ rugpijn ⁴ ; spierzwakte ⁴ ; pijn in de extremiteiten ⁴	Myopathie (inclusief myositis) ² ; rabdomyolyse ² , lupusachtig ziektesyndroom ² , spierscheur ²		Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie ² ; peesstoornissen, soms gecompliceerd met ruptuur ² ,
Nier- en urinewegaandoeningen				Hematurie ²	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie ² , vermoeidheid ³	Pijn op de borst ³ , pijn ³ , asthenie ⁴ ; perifeer oedeem ⁴			
Onderzoeken	ALT en/of AST verhoogd ⁴	Bloed CPK verhoogd ³ ; gamma-glutamyltransferase verhoogd ³ ; leverfunctietesten abnormaal ³			

- ¹ De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloedglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.
- ² Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op gegevens van klinische studies en uitgebreide post-marketing ervaring.
- ³ Ezetimibe in monotherapie. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ezetimibe (N=2396) en met een grotere incidentie dan placebo (N=1159)
- ⁴ Ezetimibe gelijktijdig toegediend met een statine. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die ezetimibe gelijktijdig toegediend kregen met een statine (N=11308) en met een grotere incidentie dan het statine alleen (N=9361).
- ⁵ Bijkomende bijwerkingen van ezetimibe, gemeld in de post-marketing ervaring. Omdat deze bijwerkingen geïdentificeerd zijn uit spontane rapporten, zijn hun echte frequenties niet bekend en kunnen ze niet worden geschat.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met sommige statines:

- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)

Zoals bij de andere HMG-CoA reductaseremmers, neigt de incidentie van bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, gedetecteerd met een dipstick-test en voornamelijk van tubulaire aard, is waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld. Verschuivingen in de urine-eiwit dipstick-testuitslag van 'afwezig of sporen' naar '++' of meer werden waargenomen bij < 1% van de patiënten op een bepaald ogenblik tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van 'afwezig of sporen' naar '+' werd waargenomen met de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Een review van gegevens uit klinische studies en post-marketing ervaring tot op heden, heeft geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en een acute of progressieve nierziekte. Hematurie werd waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld en uit de gegevens van klinische studies blijkt dat de incidentie hiervan laag is.

Effecten op de skeletspieren: Effecten op de skeletspieren zoals myalgie, myopathie (met inbegrip van myositis) en, zelden, rabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen zijn gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle dosissen, en in het bijzonder met dosissen > 20 mg.

Een dosis-gerelateerde verhoging van de CK-spiegels is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruikten. De meerderheid van deze gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien de CK-spiegels verhoogd zijn (> 5 x ULN), moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever: Zoals bij de andere HMG-CoA reductaseremmers werd bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine gebruikten, een dosisafhankelijke toename van de transaminasen waargenomen. De meerderheid van deze gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

Het aantal meldingen van rabdomyolyse, ernstige nierproblemen en ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) zijn hoger bij de 40 mg rosuvastatine dosering.

Laboratoriumwaarden

In gecontroleerde klinische studies met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT > 3 x ULN, opeenvolgend) vergelijkbaar tussen ezetimibe (0,5%) en placebo (0,3%). In studies met gelijktijdige toediening was de incidentie 1,3% voor patiënten behandeld met ezetimibe samen met een statine en 0,4% voor patiënten behandeld met een statine alleen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, niet geassocieerd met cholestase en keerden terug naar de baseline na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In klinische studies werd een CPK > 10x ULN gemeld voor 4 van de 1674 (0,2%) patiënten die alleen ezetimibe kregen versus 1 van de 786 (0,1%) patiënten die placebo kregen en bij 1 van de 917 (0,1%) patiënten die ezetimibe samen met een statine kregen, versus 4 van de 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. In vergelijking met de relevante controle-arm (placebo of alleen statine) werd er geen toename van myopathie of rabdomyolyse geassocieerd met ezetimibe gezien (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva bij kinderen onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rosuvastatine:

In een 52 weken durende klinische studie werden verhogingen van creatinekinase > 10 x ULN en spiersymptomen na inspanning of na verhoogde fysieke activiteit vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen. In andere opzichten was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Ezetimibe:

Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)

In een studie bij pediatrische patiënten (6 tot 10 jaar) met heterozygote familiale of niet-familiaire hypercholesterolemie (n=138) werden verhogingen van ALAT en/of ASAT ($\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënten behandeld met ezetimibe versus 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

In een aparte studie bij adolescenten (10 tot 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248) werden verhogingen van ALAT en/of ASAT ($\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten behandeld met ezetimibe/simvastatine versus 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine monotherapie; deze getallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld. Deze studies waren niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gepubliceerde literatuurgegevens over overdosering van rosuvastatine.

In geval van overdosering met rosuvastatine is er geen specifieke behandeling.

In klinische studies werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen gedurende maximum 14 dagen of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende maximum 56 dagen over het algemeen goed verdragen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na enkelvoudige orale dosissen van 5000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3000 mg/kg bij honden.

Enkele gevallen van overdosering met ezetimibe zijn gemeld; de meeste hiervan waren niet geassocieerd met bijwerkingen. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig.

In geval van overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden toegepast. Leverfunctie en CK-spiegels moeten opgevolgd worden. Hemodialyse biedt waarschijnlijk geen voordeel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipide-modificerende middelen; HMG-CoA reductaseremmers in combinatie met andere lipide-modificerende middelen, ATC-code: C10BA06

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva is een lipidenverlagend product dat de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantensterolen selectief remt en de endogene synthese van cholesterol remt.

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A omzet in mevalonzuur, een voorloper van cholesterol. De

voornaamste werkingsplaats van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor verlagings van de cholesterol. Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname en de afbraak van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-partikels afneemt.

Ezetimibe

Ezetimibe behoort tot een nieuwe klasse lipidenverlagende stoffen die de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantensterolen selectief remt. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen [resinen], fibrinezuurderivaten en plantenstanolen). De moleculaire target van ezetimibe is de sterol transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytosterolen.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine

Rosuvastatine verlaagt een verhoogde LDL-cholesterol, totale cholesterol en triglyceriden en verhoogt de HDL-cholesterol. Het verlaagt eveneens ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie Tabel 1). Rosuvastatine verlaagt ook de LDL-C/HDL-C, totaal C/HDL-C, non HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I ratio's.

Tabel 1. Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb)
(aangepaste gemiddelde percentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

Dosis	N	LDL-C	Total-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

Binnen 1 week na het opstarten van de behandeling wordt een therapeutisch effect bereikt en binnen 2 weken wordt 90% van de maximale respons bereikt. De maximale respons wordt gewoonlijk binnen 4 weken bereikt en blijft daarna gehandhaafd.

Ezetimibe

Ezetimibe concentreert zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een verminderde afgifte van cholesterol uit de darm naar de lever; statines verminderen de cholesterol synthese in de lever en samen zorgen deze verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de intestinale absorptie van cholesterol met 54 % vergeleken met placebo.

Een reeks van preklinische studies werd uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie te bepalen. Ezetimibe remde de absorptie van [¹⁴C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitaminen A en D.

Gelijktijdige toediening rosuvastatin-ezetimibe

Epidemiologische studies hebben vastgesteld dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit evenredig variëren met de concentratie totaal-C en LDL-C en omgekeerd variëren met de concentratie HDL-C. Toediening van de combinatie ezetimibe/statine is effectief om het risico op cardiovasculaire voorvallen te verlagen bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Primaire hypercholesterolemie

Een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallele groepen evalueerde de veiligheid en de werkzaamheid van ezetimibe (10 mg) toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine versus opwaartse titratie van rosuvastatine van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg (n=440). Gepoolde gegevens toonden aan dat ezetimibe toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine 5 mg of 10 mg de LDL-cholesterol met 21% verlaagde. Daartegen, een verdubbeling van rosuvastatine naar 10 mg of 20 mg verlaagde de LDL-cholesterol met 5,7% (verschil tussen de groepen van 15,2%, $p < 0,001$). Op individuele basis verlaagde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg (verschil van 12,3%, $p < 0,001$) en verlaagde ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (verschil van 17,5%, $p < 0,001$).

Een 6 weken durende, gerandomiseerde studie werd ontworpen om de werkzaamheid en de veiligheid van rosuvastatine 40 mg alleen of in combinatie met ezetimibe 10 mg te onderzoeken bij patiënten met een hoog risico op coronaire hartziekte (n=469). Beduidend meer patiënten die rosuvastatine/ezetimibe kregen dan patiënten die rosuvastatine alleen kregen, bereikten hun ATP III LDL-C-target (< 100 mg/dl, 94,0% vs. 79,1%, $p < 0,001$). Rosuvastatine 40 mg was doeltreffend voor het verbeteren van het atherogene lipidenprofiel in deze hoog-risico populatie.

Een gerandomiseerde, open-label, 12 weken durende studie onderzocht het niveau van LDL-verlaging in elke behandelingsarm (rosuvastatine 10 mg plus ezetimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatine 40 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatine 80 mg/ezetimibe 10 mg). De verlaging ten opzichte van de uitgangswaarden met de combinaties met lage dosis rosuvastatine was 59,7%, wat significant hoger was dan de combinaties met lage dosis simvastatine, 55,2% ($p < 0,05$). Behandeling met de combinaties met hoge dosis rosuvastatine verlaagde de LDL-cholesterol met 63,5%, in vergelijking met een verlaging met 57,4% met de combinatie met hoge dosis simvastatine ($p < 0,001$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat rosuvastatine en met het referentiegeneesmiddel dat ezetimibe bevat, in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van hypercholesterolemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Rosuvastatine en ezetimibe combinatiebehandeling

Gelijktijdig gebruik van 10 mg rosuvastatine en 10 mg ezetimibe resulteerde in een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine bij patiënten met hypercholesterolemie. Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet uitgesloten worden.

Rosuvastatine

Absorptie: De maximale plasmaconcentraties van rosuvastatine worden ongeveer 5 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid opgenomen door de lever, die de voornaamste plaats van cholesterolsynthese en klaring van LDL-C is. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Rosuvastatine is voor ongeveer 90% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt in geringe mate (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. *In vitro*

metabolismestudies, waarbij gebruik gemaakt wordt van humane hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een zwak substraat is voor cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. CYP2C9 was het voornaamste betrokken iso-enzym, terwijl 2C19, 3A4 en 2D6 in mindere mate betrokken waren. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en lacton metabolieten. De N-desmethyl metaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lacton vorm als klinisch inactief wordt beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA reductaseremmende activiteit.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de dosis rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden in de feces (bestaande uit geabsorbeerde en niet-geabsorbeerde werkzame stof) en het resterende deel wordt uitgescheiden in de urine.

Ongeveer 5% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere dosissen. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%).

Zoals bij de andere HMG-CoA reductaseremmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineariteit: De systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig toe met de dosis. Er zijn geen veranderingen in de farmacokinetische parameters na multipale dagelijkse dosissen.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Er was geen klinisch relevant effect van leeftijd of geslacht op de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen. De farmacokinetiek van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie was vergelijkbaar met deze van volwassen vrijwilligers (zie "Pediatrie patiënten" hieronder).

Ras: Farmacokinetische studies tonen een ongeveer tweevoudige toename van de mediane AUC en C_{max} bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse patiënten) in vergelijking met Kaukasiërs. Aziatisch-Indiase patiënten vertonen een ongeveer 1,3-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} .

Een populatie farmacokinetische analyse wijst niet op klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasiërs en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij personen met verschillende graden van nierfunctiestoornis had milde tot matige nierfunctiestoornis geen invloed op de plasmaconcentraties van rosuvastatine of de N-desmethyl metaboliet. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl < 30$ ml/min) hadden een 3-voudige toename van de plasmaconcentratie en een 9-voudige toename van de concentratie van de N-desmethyl metaboliet in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij personen die hemodialyse ondergingen, waren de steady state plasmaconcentraties van rosuvastatine 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende graden van leverfunctiestoornis waren er geen aanwijzingen van een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met ChildPugh scores van 7 of lager. Echter, twee personen met Child-Pugh scores van 8 en 9 toonden een toename van de systemische blootstelling van minstens 2-maal in vergelijking met personen met lagere Child-Pugh scores.

Er is geen ervaring bij personen met een Child-Pugh score hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme: Dispositie van HMG-CoA reductase remmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische

polymorfismen bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA zijn geassocieerd met een hogere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) in vergelijking met SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Deze specifieke genotypering is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten waarvan bekend is dat ze deze polymorfismen hebben, wordt een lagere dagelijkse dosis van Ezetimibe/Rosuvastatine Teva aanbevolen.

Pediatrische patiënten: Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (toegediend als tabletten) bij pediatriese patiënten van 10-17 jaar of 6-17 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatriese patiënten vergelijkbaar is of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar wat betreft dosis en tijd over een periode van 2 jaar.

Ezetimibe

Absorptie: Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar een farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibe-glucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) treedt op binnen 1 tot 2 uur voor ezetimibe-glucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie.

Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Ezetimibe kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie: Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn voor 99,7 % en respectievelijk 88 tot 92 % gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Biotransformatie: Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase II reactie) met daaropvolgende uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase I reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen ongeveer 10 tot 20 % respectievelijk 80 tot 90 % van het totale geneesmiddel in het plasma. Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide worden langzaam uit het plasma geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibe-glucuronide is ongeveer 22 uur.

Eliminatie: Na orale toediening van ^{14}C -ezetimibe (20 mg) aan proefpersonen vertegenwoordigde totaal ezetimibe ongeveer 93 % van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78 % respectievelijk 11 % van de toegediende radioactiviteit werd in de feces respectievelijk urine teruggevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen radioactiviteit meer detecteerbaar in het plasma.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer 2-maal hoger bij oudere (≥ 65 jaar) dan bij jongere personen (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar voor oudere en jongere personen die met ezetimibe worden behandeld. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist bij ouderen. De plasmaconcentraties voor totaal ezetimibe zijn bij vrouwen iets hoger (ongeveer 20%) dan bij mannen. De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar voor mannen en vrouwen die met ezetimibe worden behandeld. Daarom is er geen dosisaanpassing op grond van geslacht vereist.

Nierinsufficiëntie: Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($n = 8$; gemiddelde $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73m²) was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen ($n = 9$). Dit resultaat wordt niet als klinisch significant beschouwd. Er is

geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Een andere patiënt in deze studie (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) vertoonde een 12-maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe.

Leverinsufficiëntie: Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. In een studie van 14 dagen met multiële dosissen (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie is er geen dosisaanpassing vereist. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt Ezetimibe/Rosuvastatine Teva niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten: De farmacokinetiek van ezetimibe is vergelijkbaar bij kinderen \geq 6 jaar en volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen < 6 jaar. De klinische ervaring bij kinderen en adolescenten omvat patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie..

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies waarin ezetimibe gelijktijdig met statines werd toegediend, waren de waargenomen toxische effecten nagenoeg deze die typisch geassocieerd zijn met statines. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan deze die werden waargenomen tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan de farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige behandeling. In de klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad op bij ratten alleen na blootstelling aan dosissen die verscheidene malen hoger waren dan de therapeutische dosissen bij mensen (ongeveer 20-maal de AUC-waarde voor statines en 500- tot 2000-maal de AUC-waarde voor de actieve metabolieten). In een reeks van *in vivo* en *in vitro* studies vertoonde ezetimibe, toegediend alleen of samen met statines, geen genotoxisch potentieel. Langdurige carcinogeniteitstesten met ezetimibe waren negatief. Gelijktijdige toediening van ezetimibe met statines was bij ratten niet teratogeen. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletmisvormingen (samengegroeide thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

Rosuvastatine: Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Specifieke testen voor de effecten op hERG werden niet geëvalueerd. Bijwerkingen die niet waargenomen werden in klinische studies maar die waargenomen werden bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus, waren de volgende: in studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine; bij honden, maar niet bij apen, werden in mindere mate effecten op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd bovendien toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen in maternaal toxische doseringen, waarbij de systemische blootstelling enkele malen hoger was dan het therapeutische blootstellingsniveau.

Ezetimibe: Dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe identificeerden geen targetorganen voor toxische effecten. Bij honden die gedurende 4 weken met ezetimibe (\geq 0,03 mg/kg/dag) werden behandeld, was de cholesterolconcentratie in de gal gestegen met een factor 2,5 tot 3,5. In een één jaar durende studie bij honden die dosissen tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiasis of

andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogeen risico geassocieerd met het therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten. Ezetimibe had geen effect op de fertiliteit van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en had ook geen effect op de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe passeerde de placentabarière bij drachtige ratten en konijnen die meerdere dosissen van 1000 mg/kg/dag toegediend kregen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe met lovastatine leidde tot embryonale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Lactosemonohydraat
- Microkristallijne cellulose,
- Croscarmellose natrium,
- Crospovidon type A
- Povidon K30
- Natriumlaurylsulfaat
- Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 10, 28, 30, 84, 90, 98 of 100 tabletten in blisterverpakking (PA/Al/PVC // Al). Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031GA Haarlem,

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/5 mg: BE545057
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/10 mg: BE545066
Ezetimibe/Rosuvastatine Teva 10 mg/20 mg: BE545075

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11.09.2019
Datum van verlenging van de vergunning: 03/01/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 01/2024.
Datum van goedkeuring: 01/2024.