

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten
Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke Ezetimibe/Rosuvastatin 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg filmomhulde tablet bevat 190,48 mg lactose.

Elke Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tablet bevat 195,27 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Beige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 10 mm en “EL 4” in reliëf aan één kant.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 10 mm en “EL 3” in reliëf aan één kant.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 10 mm en “EL 2” in reliëf aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire hypercholesterolemie

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz is geïndiceerd als vervangende behandeling bij volwassen patiënten die goed onder controle zijn met rosuvastatine en ezetimibe gelijktijdig toegediend, met hetzelfde

dosisniveau als in de vaste combinatie, maar als afzonderlijke producten, als aanvulling op een dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz is geïndiceerd als vervanging en de behandeling bij volwassen patiënten die goed onder controle zijn met rosuvastatine en ezetimibe gelijktijdig toegediend, met hetzelfde dosisniveau als in de vaste dosiscombinatie, maar als afzonderlijke producten om het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De patiënt moet op een gepast lipideverlagend dieet hebben en moet dit dieet volhouden tijdens de behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz is niet geschikt als initiële behandeling. Aanvang van behandeling of aanpassing van de dosis moet, zo nodig, uitsluitend worden uitgevoerd met de monocomponenten en nadat de juiste dosering is ingesteld, is de overstap naar vaste dosis combinatie van de juiste sterkte mogelijk.

Patiënten moeten de sterkte krijgen die overeenkomt met hun eerdere behandeling. De aanbevolen dosis is één tablet per dag.

Gelijktijdige toediening met galzuurbindende middelen

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz moet ≥ 2 uur voor of ≥ 4 uur na inname van een galzuurbindend middel worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bij kinderen jonger dan 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.

Ouderen

Een startdosis van 5 mg rosuvastatine wordt aanbevolen bij patiënten > 70 jaar (zie rubriek 4.4). De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Aanvang van behandeling of aanpassing van de dosis moet, zo nodig, uitsluitend worden uitgevoerd met de monocomponenten en nadat de juiste dosering is ingesteld, is de overstap naar vaste dosis combinatie van de juiste sterkte mogelijk.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie.

De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min). De 10 mg/40 mg dosis is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie.

Het gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd voor alle doses (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh score 5 en 6). Behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child

Pugh score 7 tot 9) of ernstige (Child Pugh score > 9) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Een verhoogde systemische blootstelling van rosuvastatine is waargenomen bij Aziatische proefpersonen (zie rubriek 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosis rosuvastatine is 5 mg voor patiënten van Aziatische afkomst. Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Genetische polymorfismen

Van specifieke soorten genetische polymorfismen is bekend dat ze kunnen leiden tot grotere rosuvastatine blootstelling (zie rubriek 5.2). Voor patiënten van wie bekend is dat zij deze specifieke soorten polymorfismen hebben, wordt een lagere dosis wordt aanbevolen.

Dosering voor patiënten met factoren die predisponeren tot myopathie

De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met factoren die predisponeren tot myopathie (zie rubriek 4.4). Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg is gecontra-indiceerd bij sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige de behandeling

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) is hoger als Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz gelijktijdig wordt gebruikt met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen verhogen door interacties met deze transporteiwitten (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir, en/of tipranavir; zie rubriek 4.4 en 4.5).

Indien mogelijk moeten andere geneesmiddelen worden overwogen en, zo nodig, moet tijdelijk stoppen met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz worden overwogen. In situaties waar gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz onvermijdelijk is, moeten de voordelen en risico's van gelijktijdige de behandeling en rosuvastatine dosisaanpassingen zorgvuldig overwogen worden (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz moet elke dag op hetzelfde tijdstip van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. De tablet moet geheel worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (rosuvastatine, ezetimibe) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leverziekte, waaronder onverklaarde, aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en elke serumtransaminaseverhoging van meer dan 3x de bovengrens van normaal (ULN) (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen gepaste anticonceptiemethoden gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2).
- Bij patiënten met myopathie (zie rubriek 4.4).

- Bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen (zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine krijgen (zie rubriek 4.5).

De 10 mg/40 mg dosis is gecontra-indiceerd bij patiënten met factoren die predisponeren voor GNE-myopathie/rabdomyolyse. Deze factoren zijn onder andere:

- Matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min).
- Hypothyreoïdie.
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen.
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een HMG-CoA-reductaseremmer of -fibraat.
- Alcoholmisbruik.
- Situaties waarin een stijging van de plasmaconcentraties van rosuvastatine kan optreden.
- Aziatische patiënten.
- Gelijktijdig gebruik van fibraten (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de skeletspieren

Effecten op skeletspieren bijv. myalgie, myopathie en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse zijn gemeld bij patiënten behandeld met rosuvastatine in alle doses en in het bijzonder met doses > 20 mg. Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers, is het meldingspercentage voor rabdomyolyse in verband met rosuvastatine bij post-marketing gebruik hoger bij de 40 mg dosis.

In postmarketing ervaringen met ezetimibe, zijn gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. Een farmacodynamische interactie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5) en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik hiervan. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld bij ezetimibe monotherapie en zeer zelden met de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met een verhoogd risico van rabdomyolyse.

Als myopathie vermoed wordt op basis van spiersymptomen of wordt bevestigd door een creatinekinaseniveau, moet meteen gestopt worden met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz en alle middelen die de patiënt gelijktijdig gebruikt waarvan bekend is dat ze geassocieerd worden met een verhoogd risico op rabdomyolyse. Alle patiënten die beginnen, moeten worden geïnstrueerd om onverklaarbare spierpijn, -gevoeligheid of -zwakte onmiddellijk 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/Rosuvastatin Sandoz moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Creatinekinase meten

Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na zware inspanning of bij aanwezigheid van een aannemelijke alternatieve oorzaak van CK toename, die de interpretatie van de resultaten kan verstoren. Als de CK-concentraties aanzienlijk verhoogd zijn bij de baseline (> 5xULN) moet een bevestigende test worden uitgevoerd binnen 5-7 dagen. Als de herhaalde test een baseline CK > 5xULN bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Vóór de behandeling

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz moet net als andere HMG-CoA reductaseremmers, met voorzichtigheid

worden voorgeschreven bij patiënten met factoren die predisponeren voor GNE-myopathie/rabdomyolyse. Deze factoren zijn onder andere:

- nierinsufficiëntie
- hypothyreoïdie
- persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een HMG-CoA-reductaseremmer of -fibraat
- alcoholmisbruik
- leeftijd > 70 jaar
- situaties waarin een stijging van de plasmaconcentraties kan optreden (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.2)
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij dergelijke patiënten moet rekening worden gehouden met het risico van de behandeling met betrekking tot mogelijke voordeel en klinische monitoring wordt aanbevolen. Als de CK-concentraties aanzienlijk verhoogd zijn bij de baseline (> 5xULN) mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten moeten worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, -zwakte of -krampen onmiddellijk te melden, vooral als die verband houden met malaise of koorts. CK-concentraties moeten bij deze patiënten worden gemeten. De behandeling moet worden stopgezet als de CK-concentraties duidelijk verhoogd zijn (> 5xULN) of als spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als de CK-concentraties \leq 5xULN zijn). Als symptomen verdwijnen en de CK-concentraties weer normaal zijn, dan moet overwogen worden om weer te starten met rosuvastatine of een alternatieve HMG-CoA-reductaseremmer aan de laagste dosis met nauwgezette bewaking van de patiënt. Routinecontrole van de CK-concentraties bij asymptomatische patiënten is niet nodig.

Er zijn zeer zeldzame meldingen geweest van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na de behandeling met statines, met inbegrip van rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van statinebehandeling.

In klinische onderzoeken was er geen bewijs van toegenomen effecten op de skeletspieren bij het kleine aantal patiënten dat rosuvastatine kreeg en een gelijktijdige de behandeling. Er werd echter een toename in de incidentie van myositis en myopathie waargenomen bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen samen met fibrinezuurderivaten waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antischimmelmiddelen, proteaseremmers en macrolide antibiotica. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie als het gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductaseremmers. Daarom wordt de combinatie van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz en gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere wijzigingen in lipidenspiegels door het gecombineerde gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz met fibraten of niacine moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties. De 40 mg dosis rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

Fusidinezuur

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz mag niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na het stoppen met behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten waarbij het gebruik van systemische fusidinezuur als essentieel wordt beschouwd, moet de behandeling met statine worden stopgezet tijdens de gehele duur van behandeling met fusidinezuur. Er is melding gemaakt van rabdomyolyse (waaronder enkele fataliteiten) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statinen kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet geadviseerd worden om onmiddellijk een arts raadplegen als ze symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid ervaren. Statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur geïntroduceerd worden.

In uitzonderlijke situaties waarbij langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de

behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz en fusidinezuur alleen worden overwogen op een case-by-case basis en onder strikt medisch toezicht.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz mag niet worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die wijst op myopathie of met een predispositie voor het ontwikkelen van nierfalen secundair aan rhabdomyolyse (bijv. sepsis, hypotensie, zware operatie, trauma, ernstige metabolische, endocriene en elektrolytaandoeningen; of ongecontroleerde aanvallen).

Effecten op de lever

In studies met gecontroleerde gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimibe kregen met een statine, zijn opeenvolgende transaminaseverhogingen (≥ 3 x de bovengrens van normaal [ULN]) waargenomen. Aanbevolen wordt dat 3 maanden na aanvang van de behandeling met rosuvastatine leverfunctietests worden uitgevoerd. Rosuvastatine moet worden gestaakt of de dosis moet worden verlaagd als het niveau van serumtransaminasen groter is dan 3 keer de bovengrens van normaal. Het meldingspercentage voor ernstige hepatische voorvallen (die hoofdzakelijk bestaan uit verhoogde hepatische transaminasen) in post-marketing gebruik is hoger bij de 40 mg dosis.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie veroorzaakt door hypothyreoïdie of nefrotisch syndroom, moet de onderliggende ziekte worden behandeld voordat begonnen wordt met de behandeling met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz.

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

Leverziekte en alcohol

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol drinken en/of een voorgeschiedenis hebben van leverziekte.

Effecten op de nieren

Proteïnurie, gedetecteerd door tests met dipsticks en meestal buisvormig van aard, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met hogere doses rosuvastatine, met name 40 mg, waar het in de meeste gevallen van voorbijgaande of intermitterende aard was. Het is niet aangetoond dat proteïnurie voorspellende is voor acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). Het meldingspercentage voor ernstige renale voorvallen bij post-marketing gebruik is hoger bij de 40 mg dosis. Tijdens normale opvolging van patiënten die werden behandeld met een dosis van 40 mg moet de nierfunctie worden beoordeeld.

Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld na toediening van sommige statines, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Kenmerken die gepresenteerd worden zijn onder andere dyspnoe, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet gestopt worden met de statinebehandeling.

Diabetes mellitus

Er is bewijs dat suggereert dat statines als klasse bloedsuiker laat stijgen en bij sommige patiënten, met een hoog risico op toekomstige diabetes, een niveau van hyperglykemie kan veroorzaken waarvoor formele diabeteszorg geschikt is.

De vermindering van vasculaire risico met statines weegt echter op tegen het risico en het moet daarom

geen reden zijn voor stopzetting van statinebehandeling. Patiënten die risico lopen (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden bewaakt volgens de nationale richtlijnen.

In de JUPITER-studie, was de gemelde algemene frequentie van diabetes mellitus 2,8% bij rosuvastatine en 2,3% bij placebo, vooral bij patiënten met nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Antistollingsmiddelen

Als Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz wordt toegevoegd aan warfarine, cumarine een ander antistollingsmiddel, of fluindion, moet de internationale genormaliseerde verhouding (INR) correct worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine: zie rubriek 4.3 en 4.5.

Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend met fibraten zijn niet vastgesteld (zie hierboven en rubriek 4.3 en 4.5).

Als cholelithiasis vermoed wordt bij een patiënt die Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz en fenofibraat krijgt, zijn galblaasonderzoeken geïndiceerd en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Proteaseremmers

Een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir. Er moet rekening worden gehouden met zowel het voordeel van lipidenverlaging door gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bij patiënten met hiv die proteaseremmers krijgen en het potentieel voor verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine bij het opstarten en omhoog titreren van rosuvastatine bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Het gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen tenzij de dosis wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en reacties op geneesmiddelen met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), wat levensbedreigend of fataal kan zijn, zijn gemeld bij rosuvastatine. Op het moment van voorschrijven moeten patiënten voorgelicht worden over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en nauwlettend worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen die wijzen op deze reactie optreden, moet onmiddellijk gestopt worden met Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Als de patiënt heeft een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS of DRESS bij gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz, mag de behandeling met rosuvastatine bij deze patiënt niet opnieuw worden gestart.

Ras

Farmacokinetische studies naar rosuvastatine tonen een toename van blootstelling bij Aziatische proefpersonen in vergelijking met het proefpersonen van het Kaukasische ras (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld, daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bevat 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 interactie

Contra-indicaties

Ciclosporine: Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz met ciclosporine wordt gecontra-indiceerd vanwege rosuvastatine (zie rubriek 4.3). Tijdens gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine, zijn de rosuvastatine AUC-waarden gemiddeld 7 keer hoger dan die die worden waargenomen bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine.

In een onderzoek van acht post-niertransplantatiepatiënten met een creatinineklaring van > 50 ml/min met een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een enkele dosis van 10 mg ezetimibe in een 3,4-voudige (bereik 2,3- tot 7,9-voudige) toename in de gemiddelde AUC voor totale ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlegroep, die alleen ezetimibe kreeg, uit een andere studie (n=17). In een andere studie, toonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine kreeg en meerdere andere geneesmiddelen, een 12-voudig grotere blootstelling aan totaal ezetimibe in vergelijking met gelijktijdige controles die alleen ezetimibe kregen. In een crossover-studie met twee periodes onder twaalf gezonde proefpersonen, resulteerde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een enkele 100 mg dosis ciclosporine op dag 7 in een gemiddelde toename van ciclosporine AUC van 15% (bereik 10% afname tot 51% toename) ten opzichte van een enkele 100 mg dosis ciclosporine alleen. Een gecontroleerde studie naar het effect van gelijktijdig toegediende ezetimibe op ciclosporineblootstelling bij niertransplantatiepatiënten is niet uitgevoerd.

Niet aanbevolen combinaties

Proteaseremmers: Hoewel het exacte interactiemechanisme onbekend is, kan gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer de blootstelling aan rosuvastatine sterk vergroten (zie de tabel in rubriek 4.5). In een farmacokinetische studie werd bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatiegeneesmiddel van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met een ongeveer drievoudige en zevenvoudige toename van rosuvastatine AUC en C_{max} respectievelijk. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en bepaalde combinaties van proteaseremmers kunnen worden overwogen na zorgvuldige overweging van rosuvastatine dosisaanpassingen op basis van de verwachte toename van blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.2, 4.4, en de tabel van 4.5).

Transporteiwitremmers: Rosuvastatine is een substraat voor bepaalde transporteiwitten zoals de hepatische uptake transporter OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz met geneesmiddelen die remmers zijn van deze transporteiwitten kan leiden tot een toename van rosuvastatine in plasma en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2, 4.4, en de tabel van 4.5).

Gemfibrozil en andere lipideverlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil resulteerde in een 2-voudige toename in rosuvastatine C_{max} en AUC (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van gemfibrozil verhoogde de totaal ezetimibe concentraties licht (ongeveer

1,7-voudig).

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt geen relevante interactie tussen rosuvastatine en fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden.

Gelijktijdige toediening van fenofibraat verhoogde de totaal ezetimibe concentraties licht (ongeveer 1,5-voudig).

Gemfibrozil, fenofibraat, fibraten en andere lipideverlagende doses (> of gelijk aan 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) verhogen het risico op myopathie indien gelijktijdig toegediend met HMG- CoA reductaseremmers, waarschijnlijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken, indien alleen gegeven.

Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe krijgen, moeten artsen zich bewust zijn van de mogelijke risico op cholelithiase en een galblaasaandoening (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als cholelithiasis vermoed wordt bij een patiënt die ezetimibe en fenofibraat krijgt, zijn galblaasonderzoeken geïndiceerd en moet deze behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet onderzocht. Fibraten kunnen de uitscheiding van cholesterol in de gal doen toenemen, wat leidt tot cholelithiase. In dierstudies verhoogde ezetimibe soms het cholesterol in de galblaas, maar niet bij alle diersoorten (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico in verband met therapeutische gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

De 10 mg/40 mg dosis is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Fusidinezuur: Interactiestudies met rosuvastatine en fusidinezuur zijn niet uitgevoerd. Het risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse kan groter worden door gelijktijdige toediening van systemische fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetische is, of beide) is nog niet bekend. Er is melding gemaakt van rhabdomyolyse (waaronder enkele fataliteiten) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Als de behandeling met systemische fusidinezuur noodzakelijk is, moet behandeling met rosuvastatine worden gestaakt gedurende de hele behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Andere interacties

Antacidum: De gelijktijdige toediening van rosuvastatine met een antacidumsuspensie met aluminium en magnesiumhydroxide resulteerde in een afname van rosuvastatine plasmaconcentratie van ongeveer 50%. Dit effect werd verlaagd wanneer de maagzuurremmer 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Gelijktijdige toediening van een antacidum leidde tot een vermindering van de absorptie van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Dit verminderde mate van absorptie wordt niet beschouwd als klinisch significant.

Erythromycine: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en erythromycine resulteerde in een 20% daling in AUC_{0-t} en een 30% daling in C_{max} van rosuvastatine. Deze interactie kan veroorzaakt worden door de toename van de beweeglijkheid van het darmkanaal veroorzaakt door erythromycine.

Cytochroom P450-enzymen: Resultaten van *in-vitro* en *in-vivo* studies tonen aan dat rosuvastatine noch een remmer noch een inductor is van cytochroom P450 iso-enzymen. Daarnaast is rosuvastatine een slechte substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geen geneesmiddelinteracties verwacht als gevolg van cytochroom P450- gemedieerd metabolisme. Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en ofwel fluconazol (een remmer van CYP2C9, CYP3A4) ofwel ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

In preklinische studies, is aangetoond dat ezetimibe geen cytochroom P450 geneesmiddelmetaboliserende enzymen induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden

gemetaboliseerd door cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, en 3A4, of N-acetyltransferase.

Vitamine K-antagonisten: Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers, kan de start van behandeling of dosisverhoging van rosuvastatine bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine of een ander cumarine antistollingsmiddel) leiden tot een toename in internationale genormaliseerde verhouding (INR). Stopzetting of dosisverlaging van rosuvastatine kan leiden tot een afname in INR. In dergelijke situaties, is geschikte bewaking van de INR wenselijk. Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had geen effect op biologische beschikbaarheid van warfarine en protrombinetijd in een studie onder twaalf gezonde volwassen mannen. Er zijn echter post-marketing rapportages van verhoogde internationale genormaliseerde verhouding (INR) bij patiënten met ezetimibe toegevoegd aan warfarine of fluindion. Als Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz wordt toegevoegd aan warfarine, een ander cumarine antistollingsmiddel, of fluindion, moet de INR correct worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Oraal anticonceptiemiddel/hormoonvervangende therapie (HRT): Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en orale anticonceptiemiddelen, leidt tot een toename van ethinylestradiol en norgestrel AUC van 26% en 34%, respectievelijk. Er moet rekening gehouden worden met deze verhoogde plasmaconcentraties bij het selecteren van doses oraal anticonceptiemiddel. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij proefpersonen die gelijktijdig rosuvastatine en HRT kregen en daarom kan een soortgelijk effect niet worden uitgesloten. De combinatie is echter uitgebreid gebruikt door vrouwen die deelnemen aan klinische studies en het werd goed verdragen. In klinische studies naar interacties, had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Colestyramine: Gelijktijdige toediening van colestyramine verminderde het gemiddelde gebied onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) met ongeveer 55%. De incrementele vermindering van low-density lipoproteïne cholesterol (LDL-C) vanwege het toevoegen van ezetimibe aan colestyramine kan worden verminderd door deze interactie (zie rubriek 4.2).

Ezetimibe/rosuvastatine: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine 10 mg en ezetimibe 10 mg leidde tot een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine in hypercholesterolemische proefpersonen (zie onderstaande tabel). Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet worden uitgesloten (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 rhabdomyolyse.

Andere geneesmiddelen:

Digoxine

Op basis van gegevens van specifieke interactiestudies wordt geen klinisch relevante interactie tussen rosuvastatine en digoxine verwacht.

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

Interacties waarvoor aanpassing van de dosis rosuvastatine nodig is (zie ook tabel hieronder):

Wanneer het noodzakelijk is om rosuvastatine gelijktijdig toe te dienen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine, moet de dosis worden aangepast. Begin met een dosis rosuvastatine van 5 mg eenmaal daags als de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer 2-voudig of meer is. De maximale dagelijkse dosis moet zo worden ingesteld dat de verwachte rosuvastatine blootstelling waarschijnlijk niet hoger zal liggen dan dat van een dagelijkse dosis rosuvastatine van 40 mg ingenomen zonder interagerende geneesmiddelen, bijvoorbeeld een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudig toename).

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op rosuvastatine blootstelling (AUC; in aflopende volgorde van omvang) uit gepubliceerde klinische studies

| Interagerend geneesmiddel dosisregime | Rosuvastatine dosisregime | Verandering in rosuvastatine AUC* |
|---|----------------------------------|--|
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen | 10 mg enkele dosis | 7,4 -voudig ↑ |
| Ciclosporine 75 mg BID tot 200 mg BID, 6 maanden | 10 mg OD, 10 dagen | 7,1-voudig ↑ |
| Darolutamide 600 mg BID, 5 dagen | 5 mg enkele dosis | 5,2-voudig ↑ |
| Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagen | 5 mg enkele dosis | 3,8-voudig ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagen | 10 mg, enkele dosis | 3,1-voudig ↑ |
| Simeprevir 150 mg OD, 7 dagen | 10 mg, enkele dosis | 2,8-voudig ↑ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg, enkele dosis | 2,7-voudig ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagen | 5 mg, enkele dosis | 2,6-voudig ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dagen | 10 mg, enkele dosis | 2,3-voudig ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagen | 5 mg OD, 7 dagen | 2,2-voudig ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagen | 20 mg OD, 7 dagen | 2,1-voudig ↑ |
| Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur | 20 mg, enkele dosis | 2-voudig ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen | 80 mg, enkele dosis | 1,9-voudig ↑ |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagen | 10 mg, enkele dosis | 1,6-voudig ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagen | 10 mg OD, 7 dagen | 1,5-voudig ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagen | 10 mg, enkele dosis | 1,4-voudig ↑ |
| Dronedaron 400 mg BID | Niet beschikbaar | 1,4-voudig ↑ |
| Itraconazol 200 mg OD, 5 dagen | 10 mg, enkele dosis | 1,4-voudig ↑** |
| Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagen | 10 mg OD, 14 dagen | **1,2-voudig ↑ |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagen | 10 mg, enkele dosis | ↔ |

| Interagerend geneesmiddel dosisregime | Rosuvastatine dosisregime | Verandering in rosuvastatine AUC* |
|--|---------------------------|--------------------------------------|
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagen | 40 mg, 7 dagen | ↔ |
| Silymarine 140 mg TID, 5 dagen | 10 mg, enkele dosis | ↔ |
| Fenofibraat 67 mg TID, 7 dagen | 10 mg, 7 dagen | ↔ |
| Rifampicine 450 mg OD, 7 dagen | 20 mg, enkele dosis | ↔ |
| Ketoconazol 200 mg BID, 7 dagen | 80 mg, enkele dosis | ↔ |
| Fluconazole 200 mg OD, 11 dagen | 80 mg, enkele dosis | ↔ |
| Erythromycine 500 mg QID, 7 dagen | 80 mg, enkele dosis | 20% ↓ |
| Baicalin 50 mg TID, 14 dagen | 20 mg, enkele dosis | 47% ↓ |

*Gegevens die als x-voudige verandering zijn weergegeven, vertegenwoordigen een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en rosuvastatine alleen. Gegevens die als % verandering zijn weergegeven, vertegenwoordigen het % verschil relatief aan rosuvastatine alleen.

Toename wordt aangegeven als “↑”, geen verandering als “↔”, vermindering als “↓”

**Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd aan andere doses rosuvastatine, de tabel geeft de meest significante verhouding

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten gepaste anticonceptiemethoden toepassen.

Zwangerschap

Rosuvastatine:

Omdat cholesterol en andere producten van cholesterol biosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het potentiële risico van remming van HMG-CoA-reductase op tegen het voordeel van de behandeling tijdens de zwangerschap. Dierstudies bieden beperkt bewijs van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Als een patiënt zwanger wordt tijdens gebruik van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz, moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt.

Ezetimibe:

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

Borstvoeding

Rosuvastatine:

Rosuvastatine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Er zijn geen gegevens met betrekking tot de uitscheiding van rosuvastatine in moedermelk bij de mens (zie rubriek 4.3).

Ezetimibe:

Studies bij ratten hebben aangetoond dat ezetimibe wordt uitgescheiden in moedermelk. Het is niet bekend of ezetimibe wordt uitgescheiden in menselijke moedermelk.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar over de effecten van ezetimibe of rosuvastatine op de menselijke vruchtbaarheid. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten, rosuvastatine toonde bij hogere doseringen testiculaire toxiciteit bij apen en honden (zie rubriek 5.3).

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

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Studies om het effect te bepalen van rosuvastatine en/of ezetimibe op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zijn niet uitgevoerd. Bij het autorijden of het bedienen van machines moet echter rekening worden gehouden met het feit dat duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die zijn gemeld voor rosuvastatine zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische studies werd minder dan 4% van de met rosuvastatine behandelde patiënten teruggetrokken vanwege bijwerkingen.

In klinische studies van maximaal 112 weken werd ezetimibe 10 mg per dag alleen toegediend bij 2396 patiënten, of met een statine bij 11.308 patiënten of met fenofibraat bij 185 patiënten. Bijwerkingen waren doorgaans mild en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo. Evenzo was het stopzettingspercentage vanwege bijwerkingen vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen worden als volgt geordend:

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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 | | trombocytopenie ⁵ |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | overgevoeligheidsreacties waaronder angio-oedeem ² | | overgevoeligheid (waaronder huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem) ⁵ |
| Endocriene aandoeningen | diabetes melitus ^{1,2} | | | | |
| Voedings- en | | verminderde | | | |

| MedDRA systeem/orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|---|--|---|---|--|
| stofwisselingsstoornissen | | eetlust ³ | | | |
| Psychische stoornissen | | | | | depressie ^{2,5} |
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn ^{2,4} , duizeligheid ² | paresthesie ⁴ | | polyneuropathie ² , geheugenverlies ² | perifere neuropathie ² , slaapproblemen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries) ² , duizeligheid ⁵ , paresthesie ⁵ , myasthenia gravis |
| Oogaandoeningen | | | | | Oculaire myasthenie |
| Bloedvataandoeningen | | opvliegers ³ , hypertensie ³ | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | hoesten ³ | | | hoesten ² , dyspneu ^{2,5} |
| Maagdarmstelselaandoeningen | obstipatie ² , misselijkheid ² , buikpijn ^{2,3} , diarree ³ , winderigheid ³ | dyspepsie ³ , gastro-oesofageale refluxziekte ³ , misselijkheid ³ , droge mond ⁴ , gastritis | pancreatitis ² | | diarree ² , pancreatitis ⁵ , obstipatie ⁵ |
| Lever- en galaandoeningen | | | verhoogde hepatische transaminasen ² | geelzucht ² , hepatitis ² | hepatitis ⁵ , cholelithiase ⁵ , cholecystitis ⁵ |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | pruritus ^{2,4} , huiduitslag ^{2,4} , urticaria ^{2,4} | | | Stevens-Johnson-syndroom ² , erythema multiforme ⁵ geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) ² |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | myalgie ^{2,4} | artralgie ³ , spierspasmen ³ , nekpijn ³ , rugpijn ⁴ , spierzwakte ⁴ , | myopathie (inclusief myositis) ² , rabdomyolyse ² , lupusachtig | artralgie ² | Immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie ² , pees-aandoeningen, |

| MedDRA systeem/orgaanklasse | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|---|---|--|---------------------------|--|
| | | pijn in ledematen ⁴ | syndroom ² , gescheurde spier ² | | soms gecompliceerd door scheuren ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopathie/rabdo myolyse ⁵ (zie rubriek 4.4) |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | | hematurie ² | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | | gynecomastia ² | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatstoornissen | asthenie ² , vermoeidheid ³ | pijn op de borst ³ , pijn ³ , asthenie ⁴ , perifere oedeem ⁴ | | | oedeem ² , asthenie ⁵ |
| Onderzoeken | ALAT en/of ASAT verhoogd ⁴ | ALAT en/of ASAT verhoogd ³ , CPK in bloed verhoogd ³ , gamma-glutamyl-transferase verhoogd ³ , abnormaal leverfunctietest ³ | | | |

¹ De frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.

² Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op gegevens uit klinische studies en uitgebreide post-marketingervaring.

³ Ezetimibe in monotherapie. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten behandeld met ezetimibe (N=2396) en met een hogere incidentie dan placebo (N=1159)

⁴ Ezetimibe toegediend samen met een statine. Bijwerkingen waargenomen bij patiënten die ezetimibe tegelijk toegediend kregen met een statine (N=11308) en met een hogere incidentie dan statine alleen toegediend (N=9361).

⁵ Bijkomende bijwerkingen van ezetimibe, gerapporteerd in post-marketingervaring (met of zonder statine).

Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers, is de incidentie van bijwerkingen dosisafhankelijk.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, gedetecteerd door tests met dipstick en meestal van buisvormige oorsprong, is waargenomen bij patiënten behandeld met rosuvastatine. Veranderingen in urineproteïne van geen of sporen tot ++ of meer werd waargenomen bij < 1% van de patiënten op enig moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in verandering van geen of sporen tot + werd waargenomen bij de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen, vermindert of verdwijnt proteïnurie vanzelf bij voortgezette behandeling. Beoordeling van gegevens van klinische studies en post-marketingervaring heeft tot op heden geen causaal verband geïdentificeerd tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte. Hematurie is waargenomen bij patiënten behandeld met rosuvastatine en klinische onderzoeksgegevens laten zien dat het weinig optreedt.

Effecten op de skeletspieren: Effecten op skeletspieren bijv. myalgie, myopathie (waaronder myositis) en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen zijn gemeld bij patiënten behandeld met rosuvastatine in alle doses en in het bijzonder met doses > 20 mg.

Een aan de dosis gerelateerde toename van CK-concentraties is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine innamen; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Als CK-niveaus zijn verhoogd (> 5xULN), moet gestopt worden met de behandeling (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever: Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers is een aan de dosis gerelateerde toename van transaminasen waargenomen bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine innamen; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na toediening met sommige statines:

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

De meldingspercentages voor rabdomyolyse, ernstige renale voorvallen en ernstige hepatische voorvallen (die hoofdzakelijk bestaan uit verhoogde hepatische transaminasen) zijn hoger bij de rosuvastatine 40 mg dosis.

Laboratoriumwaarden

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

In klinische studies werd CPK > 10X ULN gerapporteerd bij 4 van 1.674 (0,2%) patiënten die ezetimibe alleen toegediend kregen vs. 1 van 786 (0,1%) patiënten die placebo kregen, en bij 1 van 917 (0,1%) patiënten die ezetimibe gelijktijdig toegediend kregen met een statine vs. 4 van 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. Er was geen overmatige myopathie of rabdomyolyse in verband met ezetimibe in vergelijking met de relevante controlegroep (placebo of alleen statine) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rosuvastatine:

Creatinekinase verhogingen > 10xULN en spiersymptomen na lichaamsbeweging of toegenomen lichaamsbeweging werden vaker waargenomen in een 52 weken durende klinische studie naar kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen. In andere opzichten was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine vergelijkbaar bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen.

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

In een andere studie onder adolescentie patiënten (10 tot 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248), werden verhogingen van ALAT en/of ASAT ($\geq 3X$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de ezetimibe/simvastatine-patiënten vergeleken met 2% (2 patiënten) in de simvastatine monotherapie groep; deze cijfers waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van CPK ($\geq 10X$ 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, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis, moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden toegepast.

Ezetimibe

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

Een aantal gevallen van overdosering met ezetimibe zijn gemeld: de meeste zijn niet in verband gebracht met bijwerkingen. Gemelde bijwerkingen waren niet ernstig.

Rosuvastatine

Leverfunctie en CK-concentraties moeten worden gecontroleerd. Hemodialyse biedt waarschijnlijk geen voordeel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenwijzigende middelen; HMG CoA reductaseremmers in

combinatie met andere lipidenwijzigende middelen; rosuvastatine en ezetimibe
ATC-code: C10BA06

Werkingsmechanisme:

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz bevat ezetimibe en rosuvastatine, twee lipidenverlagende verbindingen met complementaire werkingsmechanismen. Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz vermindert verhoogde totale cholesterol (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne B (Apo B), triglyceriden (TG) en niet-HDL-cholesterol lipoproteïne cholesterol (non-HDL-C) en verhoogt de high-density lipoproteïne cholesterol (HDL-C) via dubbele remming van cholesterolabsorptie en synthese.

Rosuvastatine

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3 methylglutaryl co-enzym A omzet in mevalonaat, een voorloper van cholesterol. De primaire plaats van de werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor cholesterolverlaging.

Rosuvastatine verhoogt het aantal hepatische LDL receptoren op het celoppervlak, wat de opname en katabolisme van LDL verbetert en het belemmert de hepatische synthese van VLDL, waardoor het totaal aantal VLDL- en LDL-deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine vermindert verhoogd LDL-cholesterol, totale cholesterol en triglyceriden en verhoogt de HDL-cholesterol. Het verlaagt ook ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie tabel 1). Rosuvastatine verlaagt ook LDL-C/HDL-C, totale C/HDL-C en non-HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I verhoudingen.

Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb)
(gecorrigeerde gemiddelde procentuele verandering t.o.v. uitgangswaarde)

| Dosis | N | LDL-C | Totaal-C | HDL-C | TG | non-HDL-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 |

Een therapeutisch effect wordt verkregen binnen 1 week na de start van de behandeling en 90% van de respons wordt bereikt in 2 weken. De maximale respons wordt gewoonlijk verkregen na 4 weken en blijft daarna behouden.

Ezetimibe

Werkingsmechanisme

Ezetimibe is in een nieuwe klasse van lipidenverlagende middelen die selectief de intestinale absorptie van cholesterol en gerelateerde plantensterolen remmen. Ezetimibe is oraal actief, en heeft een

werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen van cholesterolverlagende samenstellingen (bijv. statinen, galzuur bindende middelen [hars], fibrinezuurderivaten, en plantenstanolen). Het moleculaire doel van ezetimibe is de steroltransporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de opname van cholesterol en fytoosterolen door de darmen.

Ezetimibe wordt gelokaliseerd bij de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een afname van de levering van intestinale cholesterol naar de lever; statines verminderen cholesterol synthese in de lever en samen zorgen deze verschillende mechanismen voor aanvullende cholesterol reductie. In een 2-weken durende klinische studie onder 18 hypercholesterolemische patiënten, remde ezetimibe intestinale absorptie van cholesterol met 54%, vergeleken met placebo.

Farmacodynamische effecten

Er werd een aantal preklinische studies uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe te bepalen voor het remmen van cholesterolabsorptie. Ezetimibe remde de absorptie van [¹⁴C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of in vet oplosbare vitamine A en D.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit direct variëren met het niveau van totaal-C en LDL-C en omgekeerd evenredig met het niveau van HDL-C. Toediening van ezetimibe met een statine is effectief bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-incidenten.

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en ezetimibe

Klinische werkzaamheid

Een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studie (ACTE-studie) beoordeelde de veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe (10 mg) toegevoegd aan stabiele de behandeling met rosuvastatine versus optitratie van rosuvastatine van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg (n=440). Samengevoegde gegevens toonden aan dat ezetimibe toegevoegd aan stabiele rosuvastatine 5 mg of 10 mg LDL-cholesterol met 21% verminderde. In tegenstelling, verminderde het verdubbelen van rosuvastatine naar 10 mg of 20 mg LDL cholesterol met 5,7% (verschil tussen de groepen van 15,2%, $p < 0,001$).

Individueel verminderde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg deed (12,3% verschil, $p < 0,001$) en ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg verminderde LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (17,5% verschil, $p < 0,001$).

Een 6 weken durende, gerandomiseerde studie (EXPLORER-studie) werd opgezet om de werkzaamheid en 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). Significant meer patiënten die rosuvastatine/ezetimibe kregen dan die alleen rosuvastatine kregen, bereikten hun ATP III LDL-cholesterol doel (< 100 mg/dl, 94,0% vs. 79,1%, $p < 0,001$). Rosuvastatine 40 mg was effectief bij het verbeteren van het atheroegen lipidenprofiel in deze populatie met hoog risico.

Een gerandomiseerde, open-label, 12 weken durende studie (GRAVITY-studie) onderzocht het niveau van LDL vermindering in elke behandelingsgroep (rosuvastatine 10 mg plus ezetimibe 10 mg, rosuvastatine 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatine 40/ezetimibe 10 mg, simvastatine 80/ezetimibe 10 mg) (n=833). De vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde bij de combinaties met een lage

dosis rosuvastatine was: 59,7%, significant superieur aan de combinaties met lage dosis simvastatine, 55,2% ($p < 0,05$). De behandeling met de hoge dosis rosuvastatine combo verminderde LDL-cholesterol 63,5% in vergelijking met een vermindering van 57,4% bij de hoge dosis simvastatine combinatie ($p < 0,001$).

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 Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz in alle subgroepen van pediatrische patiënten met verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Rosuvastatine en ezetimibe combinatietherapie

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine 10 mg en ezetimibe 10 mg leidde tot een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine in hypercholesterolemische proefpersonen. Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Rosuvastatine

Absorptie: Maximale rosuvastatine plasmaconcentraties werden ongeveer 5 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie: Rosuvastatine wordt uitgebreid opgenomen door de lever, wat de belangrijkste locatie van cholesterol synthese en LDL-C klaring is. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Ongeveer 90% van rosuvastatine is gebonden aan plasmaproteïnen, hoofdzakelijk aan albumine.

Biotransformatie: Rosuvastatine ondergaat beperkt metabolisme (ongeveer 10%). *In-vitro* metabolisme studies met menselijke hepatocyten geven aan dat rosuvastatine een slechte substraat is voor cytochroom P450-gebaseerd metabolisme. CYP2C9 was de belangrijkste betrokken iso-enzym, met 2C19, 3A4 en 2D6 in mindere mate betrokken. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en lactonmetabolieten. De N-desmethyl metaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine terwijl de lactonvorm klinisch inactief wordt geacht. Rosuvastatine is verantwoordelijk voor meer dan 90% van de remmende activiteit van circulerende HMG-CoA-reductase.

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 wordt niet langer bij hogere doses. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Net als bij andere HMG-CoA reductaseremmers, is bij de hepatische opname van rosuvastatine de membraan transporter OATP-C betrokken. Deze transporter is belangrijk bij de hepatische eliminatie van rosuvastatine.

Lineariteit: Systemische blootstelling van rosuvastatine neemt evenredig met de dosis toe. Er zijn geen wijzigingen in de farmacokinetische parameters na meerdere dagelijkse doses.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Er is geen klinisch relevant effect van leeftijd of geslacht op de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen. De blootstelling bij kinderen en adolescenten met heterozygote

familiaire hypercholesterolemie blijkt vergelijkbaar met of lager dan die bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie “Pediatrie patiënten” hieronder).

Ras: Farmacokinetische studies tonen een geschatte 2-voudig verhoging van mediane AUC en C_{max} bij Aziatische proefpersonen (Japans, Chinees, Filipijns, Vietnamees en Koreaans) in vergelijking met proefpersonen van het blanke ras; Indiase Aziaten tonen een geschatte 1,3-voudige verhoging van mediane AUC en C_{max}.

Uit een populatiefarmacokinetische analyse bleek geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen blanke en zwarte groepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij proefpersonen met verschillende niveaus van nierinsufficiëntie, had lichte tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethyl metaboliet. Proefpersonen met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) hadden een 3-voudige toename in plasmaconcentratie en een 9-voudige toename in de N-desmethyl metabolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

De steady-state plasmaconcentratie van rosuvastatine bij proefpersonen die hemodialyse ondergaan was 50% groter in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie met proefpersonen met uiteenlopende niveaus van leverinsufficiëntie was er geen bewijs van verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij proefpersonen met Child-Pugh scores van 7 of lager. Twee proefpersonen met een Child-Pugh score van 8 en 9 toonden echter een ten minste 2-voudige toename van systemische blootstelling dan proefpersonen met lagere Child-Pugh score.

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

Genetische polymorfismen: Bij dispositie van HMG-CoA reductaseremmers, met inbegrip van rosuvastatine, zijn OATP1B1 en BCRP transporteiwitten betrokken. Bij patiënten met SLCO1B1 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfismen is er een risico van verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA worden geassocieerd met een grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) vergeleken met de SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Deze specifieke genotypering is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze vormen van polymorfismen hebben, is een lagere dagelijkse dosis van Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz aan te bevelen.

Pediatrie patiënten:

Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrie patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie 10-17 of 6-17 jaar oud (totaal 214 patiënten) toonden aan dat blootstelling bij pediatrie patiënten vergelijkbaar of lager lijkt dan die bij volwassen patiënten. Rosuvastatine blootstelling is voorspelbaar met betrekking tot dosis en tijd over een periode van 2 jaar.

Ezetimibe

Absorptie: Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en uitgebreid geconjugeerd aan een farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibe-glucuronide). Gemiddelde maximum plasmaconcentratie (C_{max}) vindt plaats binnen 1 tot 2 uur voor ezetimibe-glucuronide en 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden bepaald omdat de verbinding vrijwel onoplosbaar is in waterhoudende media geschikt voor injectie.

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

Distributie: Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn 99,7% en 88 tot 92% gebonden aan humane

plasma-eiwitten, respectievelijk.

Biotransformatie: Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en lever via glucuronideconjugatie (een fase II reactie) met daaropvolgende biliaire excretie. Minimaal oxidatief metabolisme (een fase I reactie) is waargenomen bij alle beoordeelde soorten. Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn de belangrijkste van het geneesmiddel afgeleide verbindingen gevonden in plasma, die respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 80 tot 90% van de totale geneesmiddel in plasma vormen. Zowel ezetimibe als ezetimibe-glucuronide worden langzaam geëlimineerd uit plasma met tekenen van significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd voor ezetimibe en ezetimibe-glucuronide is ongeveer 22 uur.

Eliminatie: Na orale toediening van ^{14}C -ezetimibe (20 mg) aan menselijke proefpersonen, was de totale ezetimibe verantwoordelijk voor circa 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Ongeveer 78% en 11% van de toegediende radioactiviteit werd teruggevonden in respectievelijk de feces en urine, over een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur, waren er geen detecteerbare concentraties van radioactiviteit in het plasma.

Speciale populaties

Ouderen: Plasmaconcentraties voor totale ezetimibe zijn ongeveer 2-voudig hoger bij ouderen (≥ 65 jaar) dan bij de jonge mensen (18 tot 45 jaar). LDL-C verlaging en veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen ouderen en jonge proefpersonen behandeld met ezetimibe. Daarom is geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.

Geslacht:

Plasmaconcentraties voor totaal ezetimibe zijn iets hoger (ongeveer 20%) bij vrouwen dan bij mannen. LDL-C verlaging en veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen behandeld met ezetimibe. Daarom is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.

Nierinsufficiëntie: Na een enkelvoudige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstige nierziekte ($n=8$; gemiddelde $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5-voudig, in vergelijking met gezonde proefpersonen ($n=9$). Dit resultaat wordt niet beschouwd als klinisch significant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Een extra patiënt in deze studie (post-niertransplantatie en kreeg meerdere geneesmiddelen, waaronder ciclosporine) had een 12-voudig grotere blootstelling aan totaal ezetimibe.

Leverinsufficiëntie: Na een enkelvoudige dosis van 10 mg ezetimibe, was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,7-voudig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 5 of 6) in vergelijking met gezonde proefpersonen. In een 14 dagen durende studie met meerdere doses (10 mg per dag) onder patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 7 tot 9), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 4-voudig toegenomen op dag 1 en dag 14 vergeleken met gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte leverinsufficiëntie. Gezien de onbekende effecten van de verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score > 9), wordt Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz niet aanbevolen voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten: De farmacokinetiek van ezetimibe is vergelijkbaar tussen kinderen ≥ 6 jaar en volwassenen. Farmacokinetische gegevens in de pediatrie populatie < 6 jaar zijn niet beschikbaar. Klinische ervaring met kinderen en adolescenten omvat patiënten met HoFH en HeFH, of sitosterolemie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken met gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines, waren de toxische effecten die werden waargenomen in wezen dezelfde als doorgaans geassocieerd met statines. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan waargenomen bij behandeling met alleen statines. Dit is toe te schrijven aan farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toegediende behandeling. Dergelijke interacties traden niet op in de klinische studies.

Myopathieën traden enkel op bij ratten na blootstelling aan doses die meerdere malen hoger waren dan de menselijke therapeutische dosis (ongeveer 20 keer het AUC niveau voor statines en 500 tot 2000 keer het AUC niveau voor de actieve metabolieten).

In een serie *in-vivo* en *in-vitro* tests toonde ezetimibe, alleen of samen toegediend met statines, geen genotoxisch potentieel. Langdurige carcinogeniciteitstests op ezetimibe waren negatief.

De gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij zwangere konijnen werd een klein aantal skeletmisvormingen (gefuseerde thoracale en caudale wervels, verminderd aantal caudale wervels) waargenomen.

Rosuvastatine: Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Specifieke tests voor effecten op hERG zijn niet beoordeeld. Bijwerkingen niet waargenomen in klinische studies, maar wel bij dieren bij vergelijkbare blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus waren als volgt: in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering, werden histopathologische leververanderingen waargenomen die waarschijnlijk het gevolg waren van de farmacologische werking van rosuvastatine bij muizen, ratten, en in mindere mate met effecten in de galblaas bij honden, maar niet bij apen. Daarnaast werd testiculaire toxiciteit waargenomen bij apen en honden bij hogere doseringen. Reproductieve toxiciteit werd waargenomen bij ratten, met kleinere nestjes, lichtere nestjes en slechtere overleving van jongen waargenomen bij maternaal toxische doses, waarbij systemische blootstelling verscheidene malen hoger was dan de therapeutische blootstellingsniveau.

Ezetimibe: Dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe identificeerde geen doelorganen voor toxische effecten. Bij honden die vier weken werden behandeld met ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) was het totaalcholesterol in het cystische gal toegenomen met een factor van 2,5 tot 3,5. In een één jaar durende studie bij honden die doses kregen van maximaal 300 mg/kg/dag werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. De betekenis van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in verband met therapeutische gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten, noch bleek het teratogeen bij ratten of konijnen, noch had het gevolgen voor prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe passeerde de placentabarière bij zwangere ratten en konijnen die meerdere doses van 1000 mg/kg/dag kregen. De gelijktijdige toediening van ezetimibe met lovastatine resulteerde in dodelijke effecten voor embryo's.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Croscarmellose natrium (E468)

Povidon
Natriumlaurilsulfaat (E487)
Cellulose, microkristallijn 102
Hypromellose 2910 (E464)
Silica, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat (E470)

Tabletomhulling

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg - Opadry beige 02F270003 bestaande uit:
Hypromellose 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Macrogol 4000 (E1521)
Talk (E553b)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg - VIVACOAT PC-2P-308 bestaande uit:
Hypromellose 6 (E464)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Macrogol 4000 (E1521)
IJzeroxide geel (E172)

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg - Opadry wit OY-L-28900 bestaande uit:
Lactosemonohydraat
Hypromellose 2910 (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/AI/PVC//AI blisterverpakkingen met 10, 30, 90 en 100 filmomhulde tabletten.

OPA/AI/PVC//AI geperforeerde eenheidsdosisblisters met 10x1, 30x1, 90x1 en 100x1 filmomhulde tabletten.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/10 mg: BE660421

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/20 mg: BE660422

Ezetimibe/Rosuvastatin Sandoz 10 mg/40 mg: BE660423

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18-Juli-2022

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 06/2023