

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Myrosor 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
Myrosor 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
Myrosor 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
Myrosor 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Myrosor 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 5 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Myrosor 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Myrosor 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Myrosor 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (onder de vorm van calcium) en 10 mg ezetimibe.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Myrosor 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten: roze, langwerpige, filmomhulde tablet met een lengte van 13 mm en een breedte van 8 mm, op één zijde bedrukt met 'LL' en glad aan de andere zijde.

Myrosor 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: roze, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 10,1 mm, op één zijde bedrukt met 'AL' en glad aan de andere zijde.

Myrosor 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten: roze, ronde, filmomhulde tablet met een diameter van 10,7 mm, aan beide zijden glad.

Myrosor 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: roze, ovaalvormige, filmomhulde tablet met een lengte van 13 mm en een breedte van 11 mm, op één zijde bedrukt met 'L7' en glad aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypercholesterolemie

Myrosor is geïndiceerd als toevoeging bij een dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie als substitutiebehandeling bij volwassen patiënten die goed onder controle

zijn met de individuele substanties die in dezelfde dosis toegediend worden als in de vastgedoseerde combinatie, maar als afzonderlijke producten.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De patiënt moet een geschikt cholesterolverlagend dieet krijgen en moet dat dieet voortzetten tijdens de behandeling met Myrosor.

Myrosor kan worden toegediend in een dosering van 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg tot 20 mg/10 mg of 40 mg/10 mg. De aanbevolen dosering is één filmomhulde tablet van de toegediende sterkte per dag, met of zonder voedsel.

Myrosor is niet geschikt als initiële behandeling. De behandeling mag alleen worden gestart met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

De dosering moet individueel worden aangepast volgens de streefwaarden voor de lipidenwaarden, het aanbevolen doel van de behandeling en de respons van de patiënt. Na 4 weken kan de dosering worden aangepast als dat nodig is.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van rosuvastatine + ezetimibe bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### *Ouderen*

Bij patiënten >70 jaar wordt een startdosering van 5 mg rosuvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.4). De vastgedoseerde combinatie is niet geschikt om de behandeling te starten. De behandeling mag alleen worden gestart met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

### *Nierinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. De aanbevolen startdosering bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) is rosuvastatine 5 mg. De vastgedoseerde combinatie is niet geschikt om de behandeling te starten. De behandeling mag alleen worden gestart met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

Het gebruik van Myrosor 40 mg/10 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Het gebruik van Myrosor in om het even welke dosering is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 5 tot 6). De behandeling met Myrosor is niet aanbevolen bij patiënten met een matige (Child-Pughscore 7 tot 9) of een ernstige (Child-Pughscore >9) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Myrosor is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

### *Ras*

Bij Aziatische proefpersonen werd een hogere systemische blootstelling van rosuvastatine waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosering bij patiënten van Aziatische oorsprong is rosuvastatine 5 mg. De vastgedoseerde combinatie is niet geschikt om de behandeling te starten. De behandeling mag alleen worden gestart met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

Myrosor 40 mg/10 mg is gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3 en 5.2).

### *Genetische polymorfismen*

Er zijn specifieke types van genetische polymorfismen [genotypes van SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC en ABCG2 (BCRP) c.421AA] bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten van wie bekend is dat ze die specifieke types van polymorfismen vertonen, is een lagere dagdosis van Myrosor aanbevolen.

### *Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie*

De aanbevolen startdosering is rosuvastatine 5 mg bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie (zie rubriek 4.4). De vastgedoseerde combinatie is niet geschikt om de behandeling te starten. De behandeling mag alleen worden gestart met de monocomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

Myrosor 40 mg/10 mg is gecontra-indiceerd bij sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.3).

### *Gelijktijdige behandelingen*

Rosuvastatine is een substraat voor verschillende transporteiwitten (bv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (met inbegrip van rhabdomyolyse) stijgt als Myrosor samen wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen verhogen als gevolg van interacties met die transporteiwitten (bv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Waar mogelijk moet een alternatieve behandeling overwogen worden, en indien nodig moet overwogen worden om de behandeling met Myrosor tijdelijk stop te zetten. In situaties waarin gelijktijdige toediening van die geneesmiddelen en Myrosor onvermijdelijk is, moeten de voordelen en het risico van een concomitante behandeling en van een aanpassing van de dosering van rosuvastatine zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

### *Gelijktijdig gebruik met galzuurbindende harsen*

Myrosor moet worden ingenomen  $\geq 2$  uur voor of  $\geq 4$  uur na toediening van een galzuursequestreerend middel (zie rubriek 4.5).

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Myrosor moet elke dag op hetzelfde tijdstip worden ingenomen, met of zonder voedsel.

De filmomhulde tablet moet in haar geheel worden ingeslikt met wat water.

### 4.3 Contra-indicaties

Myrosor is gecontra-indiceerd

- bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (rosuvastatine, ezetimibe) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met een actieve leverziekte, met inbegrip van onverklaarde, blijvend verhoogde serumtransaminasegehaltenes en elke verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 3 x de bovengrens van het normale (BGN) (zie rubriek 4.4).
- tijdens de zwangerschap, de periode van borstvoeding en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen geschikt voorbehoedmiddel gebruiken (zie rubriek 4.6).
- bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min., zie rubriek 5.2).
- bij patiënten met myopathie (zie rubriek 4.4).
- bij patiënten die tegelijk ciclosporine krijgen (zie rubriek 4.5).
- bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen (zie rubriek 4.5)

Myrosor 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min)
- hypothyreoïdie
- een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- eerdere spiertoxiciteit bij gebruik van een andere HMG-CoA-reductaseremmer of een fibraat
- alcoholmisbruik
- situaties waarin een verhoging van de plasmaspiegels 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

Er is melding gemaakt van effecten op de skeletspieren zoals myalgie, myopathie en in zeldzame gevallen rhabdomyolyse bij patiënten die om het even welke dosis van rosuvastatine kregen, en vooral bij dosissen > 20 mg. Zoals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers is de meldingsfrequentie van rhabdomyolyse in verband met rosuvastatine tijdens het gebruik na het in de handel brengen hoger bij de 40 mg-dosering.

In de postmarketingervaring met ezetimibe zijn gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gemeld. Rhabdomyolyse wordt echter zeer zelden gemeld met ezetimibe in monotherapie en zeer zelden bij toevoeging van ezetimibe aan andere stoffen waarvan bekend is dat ze het risico op rhabdomyolyse verhogen.

Als er een vermoeden van myopathie bestaat op basis van spiersymptomen of als dat bevestigd wordt met een creatinekinasespiegel (CK) > 5 maal de BGN, dan moeten ezetimibe, alle statines, en alle stoffen waarvan bekend is dat ze het risico op rhabdomyolyse verhogen en die de patiënt tegelijkertijd inneemt, onmiddellijk worden stopgezet. Alle patiënten die met de behandeling starten, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en erop gewezen worden dat zij onmiddellijk onverklaarbare spierpijn, spiergevoeligheid of spierzwakte moeten melden (zie rubriek 4.8).

### Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na een zware inspanning of als er een andere plausible oorzaak is van de stijging van het CK, omdat dat de interpretatie van het resultaat bemoeilijkt.

Als de CK-waarden bij aanvang significant verhoogd zijn ( $> 5 \times \text{BGN}$ ), moet binnen 5-7 dagen een bevestigende test worden uitgevoerd. Als de tweede test bevestigt dat de CK  $> 5 \times \text{BGN}$  is bij aanvang, mag de behandeling niet worden gestart.

### Voor behandeling

Net zoals met andere remmers van het HMG-CoA-reductase is voorzichtigheid geboden als Myrosor wordt voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

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

Bij dergelijke patiënten moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen en wordt klinisch toezicht aanbevolen. Als de CK-spiegel bij het begin al significant verhoogd is ( $> 5 \times \text{BGN}$ ), mag de behandeling niet worden gestart.

### Tijdens behandeling

Er moet de patiënten worden gevraagd om onverklaarbare spierpijn, -zwakte of -krampen onmiddellijk te melden, vooral als die gepaard gaan met een malaise of koorts. De CK-spiegel moet bij die patiënten worden gemeten. De behandeling moet worden stopgezet als de CK-spiegels duidelijk verhoogd zijn ( $> 5 \times \text{BGN}$ ) of als de spiersymptomen ernstig zijn en de patiënt dagelijks hinderen (zelfs als de CK-spiegel  $< 5 \times \text{BGN}$  is). Routinemonitoring van de CK-spiegel bij asymptomatische patiënten is niet noodzakelijk.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na de behandeling met statines, met inbegrip van rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door zwakte van de proximale spieren en verhoging van het serumcreatininekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de behandeling met het statine. In klinische studies werden geen bewijzen gevonden voor een toename van de effecten op de skeletspieren bij het kleine aantal patiënten dat naast rosuvastatine nog een andere behandeling kreeg. De incidentie van myositis en myopathie bleek echter wel toegenomen bij patiënten die een HMG-CoA-reductaseremmer kregen samen met fibrinezuurderivaten waaronder gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azolantimycotica, proteaseremmers en macrolideantibiotica. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie als het samen wordt toegediend met bepaalde HMG-CoA-reductaseremmers. De combinatie van Myrosor en gemfibrozil is daarom niet aanbevolen. Het voordeel van een verdere aanpassing van de lipidenwaarden door gecombineerd gebruik van Myrosor met fibraten of niacine moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties.

Myrosor met de 40 mg dosis rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Myrosor mag niet worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die doet denken aan myopathie of die predisponeert voor de ontwikkeling van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (vb. sepsis, hypotensie, zware operatie, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytenstoornissen; of ongecontroleerde epilepsieaanvallen).

#### Levereffecten

In gecontroleerde studies bij patiënten die gelijktijdig ezetimibe en een statine kregen, zijn daarop volgende stijgingen van de transaminasen ( $\geq 3$  x de bovengrens van het normale [BGN]) waargenomen.

Het wordt aanbevolen om leverfunctietesten uit te voeren vóór de start van de behandeling met rosuvastatine en 3 maanden na de start ervan. Als de serumtransaminasen hoger zijn dan 3 keer de bovengrens van het normale, moet rosuvastatine worden stopgezet of moet de dosis verlaagd worden. De meldingsfrequentie van ernstige leverbijwerkingen (voornamelijk bestaande uit verhoogde levertransaminasen) tijdens het gebruik na het in de handel brengen is hoger bij de 40 mg-dosering.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie als gevolg van hypothyreoïdie of een nefrotisch syndroom, moet de onderliggende aandoening worden behandeld voor de behandeling met Myrosor wordt opgestart.

Aangezien niet bekend is welke effecten de hogere blootstelling aan ezetimibe heeft bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis, wordt Myrosor niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

#### Leverziekte en alcohol

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Myrosor bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol drinken en/of een geschiedenis van leverlijden vertonen.

#### Effecten op de nieren

Er is proteïnurie waargenomen, opgespoord met een dipstick en meestal tubulair van oorsprong, bij patiënten die werden behandeld met hogere dosissen van rosuvastatine, en vooral met 40 mg. Die proteïnurie was meestal voorbijgaand of intermitterend. Er is niet aangetoond dat proteïnurie een voorspellende factor is voor acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8). De meldingsfrequentie van ernstige nierbijwerkingen tijdens het gebruik na het in de handel brengen is hoger bij de 40 mg-dosering van rosuvastatine. Bij routinematige follow-up van patiënten die worden behandeld met een dosis van 40 mg rosuvastatine moet een beoordeling van de nierfunctie worden overwogen.

#### 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 Myrosor en overweeg een alternatieve behandeling.

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

#### Fusidinezuur

Myrosor mag niet samen worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of minder dan 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie

het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine gedurende de hele behandeling met fusidinezuur worden stopgezet. Er is melding gemaakt van rhabdomyolyse (met inbegrip van enkele fatale gevallen) bij patiënten die zowel fusidinezuur als statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet de raad krijgen om onmiddellijk medisch advies te vragen als er symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid verschijnen.

De behandeling met het statine mag weer worden opgestart zeven dagen na de laatste toediening van fusidinezuur.

In uitzonderlijke omstandigheden, als een langdurige behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak van een gecombineerde behandeling met Myrosor en fusidinezuur alleen geval per geval en onder strikt medisch toezicht overwogen worden.

#### Proteaseremmers

Een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine is waargenomen bij proefpersonen die rosuvastatine kregen samen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir. Als rosuvastatine wordt gestart en de dosis ervan wordt verhoogd bij patiënten die proteaseremmers krijgen, moet zowel rekening worden gehouden met het voordeel van een verlaging van de lipiden door het gebruik van Myrosor bij hiv-patiënten die proteaseremmers krijgen, als het risico op verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers is niet aanbevolen tenzij de dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

#### Fibraten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe bij toediening samen met fibraten zijn niet aangetoond.

Bij een vermoeden van cholelithiase bij een patiënt die Myrosor krijgt samen met een fenofibraat, moeten onderzoeken van de galblaas worden uitgevoerd en moet de behandeling worden stopgezet (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Myrosor met de 40 mg-dosering rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.5).

#### Anticoagulantia

Als Myrosor wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans of fluïndon, dan moet de International Normalised Ratio (INR) op een gepaste manier worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### Ciclosporine

Zie rubrieken 4.3 en 4.5.

#### Ras

Uit farmacokinetische studies met rosuvastatine is gebleken dat de blootstelling hoger is bij Aziatische dan bij blanke proefpersonen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Interstitieel longlijden

Met sommige statines zijn uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden gerapporteerd, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, vermagering en koorts). Bij vermoeden van interstitieel longlijden moet de behandeling met de statine worden stopgezet.

### Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat de statines als klasse de glucosespiegel in het bloed verhogen, en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst kunnen ze een mate van hyperglykemie veroorzaken waarvoor een formele diabetesbehandeling moet worden ingesteld. Dat risico wordt echter tenietgedaan door de daling van het vasculaire risico met statines, en is dus geen reden om de behandeling met een statine stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glykemie tussen 5,6 en 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gevolgd overeenkomstig de nationale richtlijnen. In de JUPITER-studie bedroeg de totale frequentie van diabetes mellitus 2,8% met rosuvastatine en 2,3% met de placebo, vooral bij patiënten met een nuchtere glykemie tussen 5,6 en 6,9 mmol/l.

### Myasthenia gravis

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 Myrosor moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van rosuvastatine/ezetimibe bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld, en het gebruik ervan is dan ook niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

### Hulpstof :

Dit geneesmiddel 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:

Tijdens concomitante behandeling met rosuvastatine en ciclosporine waren de AUC-waarden van rosuvastatine gemiddeld 7 keer hoger dan die bij gezonde vrijwilligers (zie Tabel 1). Gelijktijdige toediening had geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine. Gelijktijdige toediening van Myrosor en ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In een studie bij acht patiënten die een niertransplantatie ondergaan hadden, een creatineklaring van >50 ml/min. hadden en een stabiele dosis ciclosporine kregen, resulteerde een enkele dosis van 10 mg ezetimibe in een stijging van de gemiddelde AUC van het totale ezetimibe met een factor 3,4 (spreiding 2,3 tot 7,9) in vergelijking met een gezonde controlepopulatie uit een andere studie die alleen ezetimibe kreeg (n=17). In een andere studie vertoonde een patiënt die een niertransplantatie had ondergaan, een ernstige nierfunctiestoornis had, en ciclosporine kreeg samen met verschillende andere geneesmiddelen, een blootstelling aan totale ezetimibe die 12 keer hoger was dan die van controlepatiënten die alleen ezetimibe kregen. In een crossoverstudie met twee perioden bij twaalf gezonde proefpersonen, resulteerde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een enkele dosis van 100 mg ciclosporine op Dag 7 in een toename van de AUC van ciclosporine met gemiddeld 15% (spreiding daling van 10% tot stijging van 51%) in vergelijking met een enkele dosis van 100 mg ciclosporine alleen. Er is geen gecontroleerde studie uitgevoerd naar het effect van gelijktijdige toediening van ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij patiënten die een niertransplantatie ondergaan hebben.

*Fibraten:*

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

Combinaties die niet aanbevolen zijn

*Proteaseremmers:*

Hoewel het exacte interactiemechanisme onbekend is, kan gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie Tabel 1). Zo ging in een farmacokinetische studie de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) bij gezonde volwassenen gepaard met respectievelijk ongeveer een drie- en zevenvoudige stijging van de AUC en de  $C_{max}$  van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en bepaalde combinaties van proteaseremmers kan overwogen worden als de dosering van rosuvastatine zorgvuldig wordt aangepast aan de hand van de verwachte stijging van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1). De combinatie is niet geschikt als startbehandeling.

De behandeling mag alleen worden gestart en de dosering mag alleen worden aangepast, indien nodig, met de monoccomponenten en nadat de geschikte dosering bepaald is, kan worden overgeschakeld naar de vastgedoseerde combinatie van de geschikte sterkte.

*Transportproteïneremmers:*

Rosuvastatine is een substraat voor bepaalde transporteiwitten, waaronder de hepatische opnametransporter OATP1B1 en de effluxtransporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Myrosor met geneesmiddelen die die transporteiwitten remmen, kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie van rosuvastatine en een hoger risico op myopathie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5 Tabel 1).

*Gemfibrozil en andere lipidenverlagende producten:*

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil resulteerde in een verdubbeling van de  $C_{max}$  en de AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil verhoogde de concentraties van totale ezetimibe licht (respectievelijk ongeveer met een factor 1,5 en 1,7).

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies is er geen farmacokinetisch relevante interactie tussen rosuvastatine en fenofibraat te verwachten, maar een farmacodynamische interactie is wel mogelijk.

Gemfibrozil, fenofibraat en andere fibraten, evenals lipidenverlagende doseringen ( $\geq 1$  g/dag) van niacine (nicotinezuur), verhogen het risico op myopathie wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met HMG-CoA-reductaseremmers, waarschijnlijk omdat ze in monotherapie myopathie kunnen veroorzaken. Myrosor met de 40 mg-dosering rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.4). Deze patiënten moeten ook starten met de 5 mg-dosering.

Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe krijgen, moeten artsen rekening houden met het mogelijke risico op cholelithiase en aandoeningen van de galblaas (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij een vermoeden van cholelithiase bij een patiënt die ezetimibe krijgt samen met een fenofibraat, moeten onderzoeken van de galblaas worden uitgevoerd en moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet onderzocht. Fibraten kunnen de cholesterolexcretie in de gal verhogen, wat tot cholelithiase kan leiden. In dieronderzoek verhoogde ezetimibe soms de cholesterolconcentratie in de galvloeistof in de galblaas, maar niet bij alle soorten (zie rubriek 5.3). Een risico op lithiase bij behandeling met ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

*Fusidinezuur:*

Het risico op myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, kan toenemen bij concomitante toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van die interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er is melding gemaakt van rhabdomyolyse (met inbegrip van enkele fatale gevallen) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Als het gebruik van systemisch fusidinezuur nodig is, moet de behandeling met rosuvastatine gedurende de hele behandeling met fusidinezuur worden stopgezet. Zie ook rubriek 4.4.

Andere interacties

*Antacida:*

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine met een suspensie van een antacidum die aluminium- en magnesiumhydroxide bevat, resulteerde in een daling van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dat effect nam af als het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Gelijktijdige toediening van een antacidum verlaagde de absorptiesnelheid van ezetimibe maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Die daling van de absorptiesnelheid wordt niet als klinisch significant beschouwd.

*Erythromycine:*

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en erythromycine resulteerde in een daling van de  $AUC_{0-t}$  en de  $C_{max}$  van rosuvastatine met respectievelijk 20% en 30%. Die interactie is mogelijk het gevolg van een toename van de darmmotiliteit die door erythromycine wordt veroorzaakt.

*Cytochroom P450-enzymen:*

Uit de resultaten van *in-vitro*- en *in-vivo*studies blijkt dat rosuvastatine een remmer noch een inductor is van cytochroom P450-iso-enzymen. Bovendien is rosuvastatine een slecht substraat voor die iso-enzymen. Er vallen dan ook geen geneesmiddeleninteracties te verwachten die het gevolg zijn van het cytochroom P450-gemedieerde metabolisme. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en fluconazol (een CYP2C9- en CYP3A4-remmer) of ketoconazol (een CYP2A6- en CYP3A4-remmer).

In preklinische studies is aangetoond dat ezetimibe geen geneesmiddelenmetaboliserende enzymen van het cytochroom P450-complex induceert. Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze gemetaboliseerd worden door de cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 en 3A4, of door N-acetyltransferase.

*Vitamine K-antagonisten:*

Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan de start van de behandeling met rosuvastatine of een verhoging van de dosering bij patiënten die tegelijk worden behandeld met vitamine K-remmers (bv. warfarine of andere coumarineanticoagulantia) resulteren in een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Stopzetting of verlaging van de dosis van rosuvastatine kan leiden tot een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk om de INR op een gepaste manier te controleren.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal per dag) had geen effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en op de protrombinetijd in een studie bij twaalf gezonde volwassen mannen. In de postmarketingperiode is echter melding gemaakt van een toename van de International Normalised Ratio (INR) bij patiënten die ezetimibe samen met warfarine of fluïndon innamen. Als Myrosor wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarineanticoagulans of fluïndon, moet de INR op een gepaste manier worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Orale anticonceptie/hormonale substitutietherapie (HST):

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en orale anticonceptiva resulteerde in een stijging van de AUC van ethinyloestradiol en norgestrel van respectievelijk 26% en 34%. Met deze verhoogde plasmaspiegels dient rekening te worden gehouden bij de keuze van de dosering van orale anticonceptiva. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over proefpersonen die gelijktijdig rosuvastatine en HST kregen, en een vergelijkbaar effect kan dus niet worden uitgesloten. De combinatie is echter erg vaak gebruikt bij vrouwen in klinische studies en werd goed verdragen.

In klinische interactiestudies had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinyloestradiol en levonorgestrel).

Colestyramine:

Gelijktijdige toediening van colestyramine verlaagde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van totale ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. De incrementale daling van de 'low density lipoprotein'-cholesterol (LDL-C) als gevolg van toevoeging van ezetimibe aan colestyramine kan afnemen als gevolg van die interactie (zie rubriek 4.2).

Statines:

Er zijn geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen als ezetimibe samen werd toegediend met atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of rosuvastatine.

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:

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies is er geen klinisch relevante interactie tussen rosuvastatine en digoxine te verwachten.

In klinische interactiestudies had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, glipizide, tolbutamide of midazolam bij gelijktijdige toediening. Als cimetidine samen met ezetimibe werd toegediend, had dat geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe.

Interacties waarvoor de dosering van rosuvastatine moet worden aangepast (zie ook de onderstaande Tabel):

Als het noodzakelijk is om rosuvastatine samen toe te dienen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moet de dosering worden aangepast. Begin met een dosis van 5 mg rosuvastatine eenmaal per dag als de blootstelling (AUC) naar verwachting met een factor 2 of meer zal toenemen. De maximale dagdosering moet worden aangepast zodat de te verwachten blootstelling aan rosuvastatine waarschijnlijk niet hoger zal zijn dan die van een dosis van 40 mg rosuvastatine per dag die wordt ingenomen zonder geneesmiddelen die interacties aangaan, bv. een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (toename met een factor 1,9), en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (toename met een factor 3,1).

Als wordt vastgesteld dat een geneesmiddel de AUC van rosuvastatine met minder dan een factor 2 verhoogt, hoeft de startdosering niet te worden verlaagd, maar moet voorzichtigheid worden betracht bij het verhogen van de rosuvastatine-dosering boven 20 mg.

**Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; in afnemende volgorde van grootte) afkomstig uit gepubliceerde klinische studies**

<b>Een 2-voudige of grotere verhoging van de AUC van rosuvastatine</b>		
<b>Dosering van het geneesmiddel dat de interactie aangaat</b>	<b>Dosering van rosuvastatine</b>	<b>Verandering van de AUC van rosuvastatine*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 7,4
Ciclosporine 75 mg - 200 mg 2x/d, 6 maanden	10 mg 1x/d, 10 dagen	↑ met factor 7,1
Darolutamide 600 mg 2x/d, 5 dagen	5 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 5,2
Regorafenib 160 mg 1x/d, 14 dagen	5 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 3,8
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/d, 8 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 3,1
Roxadustat 200 mg 1x/2d	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,9
Simeprevir 150 mg 1x/d, 7 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,8
Velpatasvir 100 mg 1x/d	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,7
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1x/d/ dasabuvir 400 mg 2x/d, 14 dagen	5 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,6
Momelotinib, 200 mg, 1x/d, 6 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,7
Ticagrelor, 90 mg 2x/d, 2 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,6
Teriflunomide, leflunomide	geen doseringsschema beschikbaar	↑ met factor 2,5
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg 1x/d, 11 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,3
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1x/d, 7 dagen	5 mg 1x/d, 7 dagen	↑ met factor 2,2
Capmatinib 400mg 2x/d	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2,1
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/d, 17 dagen	20 mg 1x/d, 7 dagen	↑ met factor 2,1
Clopidogrel 300 mg laaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2

Fostamatnib 100 mg 2x/d	20 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2
Tafamidis 61 mg 2x/d op dag 1 en 2, gevolgd door 1x/d op dag 3 t/m 9	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 2
<b>Een verhoging van de AUC van rosuvastatine met minder dan een factor 2</b>		
<b>Dosering van het geneesmiddel dat de interactie aangaat</b>	<b>Dosering van rosuvastatine</b>	<b>Verandering van de AUC van rosuvastatine*</b>
Febuxostat 120mg 1x/d	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 1,9
Gemfibrozil 600 mg 2x/d, 7 dagen	80 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 1,9
Eltrombopag 75 mg 1x/d, 5 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 1,6
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/d, 7 dagen	10 mg 1x/d, 7 dagen	↑ met factor 1,5
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/d, 11 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 1,4
Dronedaron 400 mg 2x/d	Niet beschikbaar	↑ met factor 1,4
Itraconazol 200 mg 1x/d, 5 dagen	10 mg, eenmalige dosis	↑ met factor 1,4**
<b>Daling van de AUC van rosuvastatine</b>		
<b>Dosering van het geneesmiddel dat de interactie aangaat</b>	<b>Dosering van rosuvastatine</b>	<b>Verandering van de AUC van rosuvastatine*</b>
Erytromycine 500 mg 4x/d, 7 dagen	80 mg, eenmalige dosis	20% ↓
Baicaline 50 mg 3x/d, 14 dagen	20 mg, eenmalige dosis	47% ↓
<p>*Gegevens weergegeven als veranderingen met een factor x zijn een gewone verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van rosuvastatine alleen. Gegevens weergegeven als % verandering zijn het % verschil ten opzichte van rosuvastatine alleen. Een stijging wordt weergegeven als “↑”, een daling als “↓”</p> <p>** Er zijn verscheidene interactiestudies uitgevoerd met verschillende doseringen van rosuvastatine, in de tabel staat de meest significante verhouding</p> <p>AUC = oppervlakte onder de curve (Area Under the Curve); 1x/d = eenmaal per dag; 2x/d = tweemaal per dag; 3x/d = driemaal per dag; 4x/d = viermaal per dag; 1x/2d = om de dag</p>		

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significante invloed op de AUC-ratio van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening: aleglitzar 0,3 mg 7 dagen dosering; fenofibraat 67 mg 7 dagen 3x daagse dosering; fluconazol 200 mg 11 dagen 1x daagse dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen 2x daagse dosering; ketoconazol 200 mg 7 dagen 2x daagse dosering; rifampicine 450 mg 7 dagen 1x daagse dosering; silymarine 140 mg 5 dagen 3x daagse dosering.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Myrosor is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken.

### Zwangerschap

#### *Rosuvastatine:*

Aangezien cholesterol en andere producten van de cholesterol-biosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, wegen de mogelijke voordelen van de behandeling tijdens de zwangerschap niet op tegen het mogelijke risico van remming van HMG-CoA-reductase. Uit dieronderzoek zijn beperkte aanwijzingen voor reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Als een patiënte zwanger wordt tijdens een behandeling met Myrosor, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet.

#### *Ezetimibe:*

Er bestaan geen klinische gegevens over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek naar het gebruik van ezetimibe in monotherapie heeft geen aanwijzingen opgeleverd van directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryofetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

#### *Rosuvastatine:*

Beperkte gegevens uit gepubliceerde rapporten wijzen erop dat rosuvastatine in moedermelk aanwezig is. Rosuvastatine wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Vanwege het werkingsmechanisme van rosuvastatine bestaat er een potentieel risico op bijwerkingen bij zuigelingen. Rosuvastatine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### *Ezetimibe:*

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

### Vruchtbaarheid

Er bestaan geen gegevens uit klinische studies over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij de mens. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten, terwijl rosuvastatine bij hogere doses testiculair toxisch bleek te zijn bij apen en honden (zie rubriek 5.3).

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

Myrosor heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er werden geen studies verricht naar het effect van rosuvastatine en/of ezetimibe op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het rijden of bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat er duizeligheid kan optreden tijdens de behandeling.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die met rosuvastatine worden gezien zijn over het algemeen licht en voorbijgaand. In gecontroleerde klinische studies werd minder dan 4% van de patiënten die met rosuvastatine werden behandeld uit de studie gehaald wegens bijwerkingen.

In klinische studies die tot 112 weken duurden, werd 10 mg ezetimibe per dag bij 2396 patiënten toegediend in monotherapie, bij 11308 patiënten in combinatie met een statine, en bij 185 patiënten in combinatie met fenofibraat. De bijwerkingen waren doorgaans mild en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar bij ezetimibe en de placebo. Ook het percentage stopzettingen wegens bijwerkingen was vergelijkbaar bij ezetimibe en de placebo.

Volgens de beschikbare gegevens hebben 1200 patiënten een combinatie van rosuvastatine en ezetimibe gekregen in klinische studies. Uit de gepubliceerde literatuur blijkt dat de vaakst voorkomende bijwerkingen van een combinatiebehandeling met rosuvastatine en ezetimibe bij patiënten met hypercholesterolemie bestaan uit verhoging van de levertransaminasen, maag-darmproblemen en spierpijn. Dat zijn bekende bijwerkingen van de werkzame stoffen. Een farmacodynamische interactie op het vlak van bijwerkingen tussen rosuvastatine en ezetimibe kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem- orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Ze er zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocyto- penie <sup>2</sup>		trombocytopenie <sup>5</sup>
Immuunsysteem- aandoeningen			overgevoelig- heidsreacties waaronder angio-oedeem <sup>2</sup>		overgevoeligheid (met inbegrip van huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio- oedeem) <sup>5</sup>
Endocriene aandoeningen	diabetes mellitus <sup>1,2</sup>				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust <sup>3</sup>			
Psychische stoornissen					depressie <sup>2,5</sup>
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn <sup>2,4</sup> , duizeligheid <sup>2</sup>	paresthesie <sup>4</sup>		polyneuro- pathie <sup>2</sup> , geheugen- verlies <sup>2</sup>	perifere neuropathie <sup>2</sup> , slaapstoornissen (waaronder insomnia en nachtmerries) <sup>2</sup> , duizeligheid <sup>5</sup> ; paresthesie <sup>5</sup> , myasthenia gravis <sup>2</sup>
Oogaandoeningen					oculaire myasthenie <sup>2</sup>
Bloedvataandoeningen		warmteopwelling <sup>3</sup> , hypertensie <sup>3</sup>			

Samenvatting van de productkenmerken

<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		hoest <sup>3</sup>			hoest <sup>2</sup> , dyspneu <sup>2,5</sup>
<b>Maag-darmstelsel-aandoeningen</b>	constipatie <sup>2</sup> , nausea <sup>2</sup> , buikpijn <sup>2,3</sup> , diarree <sup>3</sup> , flatulentie <sup>3</sup>	dyspepsie <sup>3</sup> ; gastro-oesofageale reflux <sup>3</sup> ; nausea <sup>3</sup> , droge mond <sup>4</sup> ; gastritis	pancreatitis <sup>2</sup>		diarree <sup>2</sup> , pancreatitis <sup>5</sup> , constipatie <sup>5</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			verhoogde lever-transaminasen <sup>2</sup>	geelzucht <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>	hepatitis <sup>5</sup> , cholelithiasis <sup>5</sup> , cholecystitis <sup>5</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		pruritus <sup>2,4</sup> , rash <sup>2,4</sup> , urticaria <sup>2,4</sup>			Stevens-Johnsonsyndroom <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>5</sup> , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	myalgie <sup>2,4</sup>	artralgie <sup>3</sup> , spierspasmen <sup>3</sup> , nekpijn <sup>3</sup> , rugpijn <sup>4</sup> , spierzwakte <sup>4</sup> , pijn in ledematen <sup>4</sup>	myopathie (met inbegrip van myositis) <sup>2</sup> , rabdomyolyse <sup>2</sup> , lupusachtig syndroom, spierruptuur	artralgie <sup>2</sup>	immuungemedieerde necrotiserende myopathie <sup>2</sup> , pees-aandoeningen, soms gecompliceerd met een ruptuur <sup>2</sup> , artralgie <sup>5</sup> , myalgie <sup>5</sup> ; myopathie/ rabdomyolyse <sup>5</sup> (zie rubriek 4.4)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>				hematurie <sup>2</sup>	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				gynaecomastie <sup>2</sup>	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	asthenie <sup>2</sup> , vermoeidheid <sup>3</sup>	pijn in de borstkas <sup>3</sup> , pijn <sup>3</sup> , asthenie <sup>4</sup> ; perifeer oedeem <sup>4</sup>			oedeem <sup>2</sup> , asthenie <sup>5</sup>
<b>Onderzoeken</b>	verhoging van ALT en/of AST <sup>4</sup>	verhoging van ALT en/of AST <sup>3</sup> ; verhoging van CPK in het bloed <sup>3</sup> , verhoging van gammaglutamyltransferase <sup>3</sup> ; abnormale leverfunctietests <sup>3</sup>			

<sup>1</sup> De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.

<sup>2</sup> Het bijwerkingenprofiel van rosuvastatine is gebaseerd op gegevens uit klinische studies en een uitgebreide postmarketingervaring.

<sup>3</sup> Ezetimibe in monotherapie. Er werden bijwerkingen waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met ezetimibe (N=2396) en met een hogere incidentie dan met de placebo (N=1159)

<sup>4</sup> Toediening van ezetimibe samen met een statine. Er werden bijwerkingen waargenomen bij de patiënten die werden behandeld met ezetimibe in combinatie met een statine (N=11308) en met een hogere incidentie dan met de statine alleen (N=9361).

<sup>5</sup> Extra bijwerkingen van ezetimibe, gerapporteerd nadat het in de handel werd gebracht. Aangezien deze bijwerkingen afkomstig zijn van spontane meldingen, is hun echte frequentie onbekend en kan ze ook niet worden ingeschat.

Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers, is de incidentie van bijwerkingen vaak dosisafhankelijk.

**Effecten op de nieren:** Bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld is proteïnurie waargenomen, die met een dipsticktest werd ontdekt en meestal tubulair van oorsprong was. Veranderingen in het eiwit in de urine van geen of sporen tot ++ of meer zijn bij <1% van de patiënten waargenomen op enig moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten die met 40 mg werden behandeld. Met de dosis van 20 mg werd een kleine stijging van de verandering van geen of sporen naar + waargenomen. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan als de behandeling wordt voortgezet. Evaluatie van gegevens uit klinische studies en de postmarketingervaring heeft tot op heden geen oorzakelijk verband aangetoond tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte. Er is hematurie waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld en uit gegevens van klinische studies blijkt dat de incidentie laag is.

**Effecten op de skeletspieren:** Er is melding gemaakt van effecten op de skeletspieren zoals myalgie, myopathie (met inbegrip van myositis) en in zeldzame gevallen rhabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen bij patiënten die om het even welke dosis van rosuvastatine kregen, en vooral bij dosissen > 20 mg.

Een dosisafhankelijke toename van de CK-waarden is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine innemen, de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en voorbijgaand. Als de CK-waarden gestegen zijn (> 5 x BGN), moet de behandeling worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

**Effecten op de lever:** Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is een dosisafhankelijke toename van de transaminasen waargenomen bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine innemen, de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en voorbijgaand.

*De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met sommige statines:*

- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

Er worden meer gevallen van rhabdomyolyse, ernstige bijwerkingen op de nieren en bijwerkingen op de lever (vooral bestaande uit een stijging van de levertransaminasen) gerapporteerd met de dosis van 40 mg rosuvastatine.

#### ***Laboratoriumwaarden***

In gecontroleerde klinische studies in monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminasen (ALT en/of AST  $\geq$  3 x BGN, opeenvolgend)

vergelijkbaar tussen ezetimibe (0,5%) en de placebo (0,3%). In studies met een combinatiebehandeling was de incidentie 1,3% voor patiënten bij wie ezetimibe samen met een statine werd toegediend en 0,4% voor patiënten die alleen met een statine werden behandeld. Die verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, gingen niet gepaard met cholestase, en keerden terug naar de beginwaarde na stopzetting van de behandeling of bij voortzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

In klinische studies werd CPK > 10 x BGN gemeld bij 4 van de 1674 patiënten (0,2%) die alleen ezetimibe kregen, vs. bij 1 van de 786 patiënten (0,1%) die een placebo kregen, en bij 1 van de 917 patiënten (0,1%) die ezetimibe samen met een statine kregen vs. bij 4 van de 929 patiënten (0,4%) die alleen een statine kregen. Toediening van ezetimibe ging niet gepaard met meer myopathie of rhabdomyolyse dan in de relevante controlegroep (alleen een placebo of een statine) (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie rosuvastatine/ezetimibe bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

#### *Rosuvastatine:*

Verhogingen van de creatinekinase > 10 x BGN en spiersymptomen na inspanning of meer lichamelijke activiteit werden vaker gezien in een klinische studie van 52 weken bij kinderen en adolescenten dan bij volwassenen. Op andere vlakken was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

#### *Ezetimibe:*

Pediatrische patiënten (tussen 6 tot 17 jaar)

In een studie bij pediatrische patiënten (tussen 6 en 10 jaar oud) met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie (n = 138) werden verhogingen van ALT en/of AST ( $\geq 3$  x BGN, opeenvolgend) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënten die ezetimibe kregen en bij 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van de CPK ( $\geq 10$  x BGN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld.

In een andere studie bij adolescente patiënten (tussen 10 en 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248) werden verhogingen van ALT en/of AST ( $\geq 3$  x BGN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten die ezetimibe/simvastatine kregen, vergeleken met 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine in monotherapie. Voor een verhoging van de CPK ( $\geq 10$  x BGN) waren die cijfers respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0%. Er werden geen gevallen van myopathie gemeld. Deze studies waren niet geschikt om het optreden van zeldzame geneesmiddelenreacties te vergelijken.

#### 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

België :

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

In geval van een overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen.

*Ezetimibe*

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

Er zijn enkele gevallen van overdosering met ezetimibe gemeld: de meeste gingen niet gepaard met bijwerkingen. De bijwerkingen die gemeld werden, waren niet ernstig.

*Rosuvastatine*

In geval van een overdosering moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden genomen. De leverfunctie en de CK-spiegels moeten worden gevolgd. Hemodialyse zal waarschijnlijk niet nuttig zijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: lipidenverlagende middelen; HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidenverlagende middelen.

ATC-code: C10BA06

*Rosuvastatine:*

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve, competitieve remmer van het HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym A omzet in mevalonaat, een precursor van cholesterol. De primaire werkingsplaats van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan van cholesterolverlaging.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het oppervlak van levercellen, en verhoogt zo de opname en de afbraak van LDL. Daarnaast remt het de aanmaak van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-partikels daalt.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine verlaagt de te hoge LDL-cholesterol, de totale cholesterol en de triglyceriden en verhoogt de HDL-cholesterol. Het verlaagt ook ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie Tabel 2). Rosuvastatine verlaagt ook de verhoudingen LDL-C/HDL-C, totale C/HDL-C en nonHDL-C/HDL-C en ApoB/ApoA-I.

**Tabel 2: Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb)**  
(gecorrigeerd gemiddeld percentage verandering ten opzichte van de beginwaarde)

Dosering	N	LDL-C	Totale-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

Er treedt een therapeutisch effect op binnen 1 week na de start van de behandeling en 90% van de maximale respons wordt op 2 weken bereikt. De maximale respons wordt meestal op 4 weken bereikt en houdt vervolgens aan.

### *Ezetimibe*

#### Werkingsmechanisme

Ezetimibe is een nieuwe klasse van lipidenverlagende verbindingen die de absorptie in de darm van cholesterol en verwante plantensterolen selectief remt. Ezetimibe is werkzaam na orale toediening, heeft een ander werkingsmechanisme dan andere klassen van cholesterolverlagende verbindingen (vb. statines, galzuursequestrerende middelen [resines], fibrinezuurderivaten, en plantenstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de steroltransporter Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die instaat voor de opname van cholesterol en plantensterolen in de darmen.

Ezetimibe komt terecht in de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een daling van de afname van intestinaal cholesterol aan de lever. Statines verlagen de cholesterol synthese in de lever en samen leiden deze twee verschillende werkingsmechanismen tot een complementaire cholesterolverlaging. In een klinische studie van 2 weken bij 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de cholesterolabsorptie in de darmen met 54% in vergelijking met de placebo.

#### Farmacodynamische effecten

Er is een reeks preklinische studies uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe voor de remming van de cholesterolabsorptie na te gaan. Ezetimibe remde de absorptie van [<sup>14</sup>C]-cholesterol en had geen effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinyloestradiol of de vetoplosbare vitamines A en D.

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit rechtstreeks evenredig is met de concentratie van totale-C en van LDL-C en omgekeerd evenredig met de concentratie van HDL-C. Toediening van ezetimibe in combinatie met een statine is werkzaam bij de verlaging van het risico op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met coronairlijden en een voorgeschiedenis van een ACS.

#### *Gelijktijdige toediening van rosuvastatine-ezetimibe*

##### Klinische werkzaamheid

Er is een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie van 6 weken met parallelle groepen uitgevoerd naar de veiligheid en de werkzaamheid van ezetimibe (10 mg), toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine, versus verhoging van de dosis rosuvastatine van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg (n=440). Uit de samengevoegde gegevens is gebleken dat toevoeging van ezetimibe aan een stabiele dosis van rosuvastatine 5 mg of 10 mg de LDL-

cholesterol met 21% verlaagde. Een verdubbeling van de dosis rosuvastatine naar 10 mg of 20 mg verlaagde de LDL-cholesterol daarentegen met slechts 5,7% (verschil van 15,2% tussen de groepen,  $p < 0,001$ ). Op individueel niveau verlaagde de combinatie van ezetimibe met rosuvastatine 5 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg (verschil van 12,3%,  $p < 0,001$ ), en de combinatie van ezetimibe met rosuvastatine 10 mg verlaagde de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (verschil van 17,5%,  $p < 0,001$ ).

Er werd een gerandomiseerde studie van 6 weken opgezet om de werkzaamheid en de veiligheid te onderzoeken van rosuvastatine 40 mg alleen of in combinatie met ezetimibe 10 mg bij patiënten met een hoog risico op coronair hartlijden ( $n=469$ ). Bij de patiënten die rosuvastatine/ezetimibe kregen, waren er significant meer patiënten die hun ATP III-streefwaarde voor LDL-cholesterol haalden ( $<100$  mg/dl, 94,0% vs. 79,1%,  $p < 0,001$ ) dan met rosuvastatine alleen. Rosuvastatine 40 mg verbeterde het atherogene-lipidenprofiel doeltreffend in deze hoogrisicopopulatie.

Er werd een gerandomiseerde, open studie van 12 weken uitgevoerd naar de mate van LDL-verlaging 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). De verlaging ten opzichte van de beginwaarde bedroeg 59,7% met de combinatiebehandeling met een lage dosis rosuvastatine, was significant beter was dan die met de combinatiebehandeling met een lage dosis simvastatine, namelijk 55,2% ( $p < 0,05$ ). De combinatiebehandeling met een hoge dosis rosuvastatine verlaagde de LDL-cholesterol met 63,5%, tegenover een verlaging van 57,4% met de combinatiebehandeling met een 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 Myrosor in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van een verhoogde cholesterolwaarde (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Combinatiebehandeling met rosuvastatine en ezetimibe*

Gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en 10 mg ezetimibe resulteerde in een stijging van de AUC van rosuvastatine met een factor 1,2 bij proefpersonen met hypercholesterolemie. Een farmacodynamische interactie op het vlak van bijwerkingen tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

### *Rosuvastatine*

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

Distributie: Rosuvastatine wordt in grote mate opgenomen door de lever, de belangrijkste plaats van cholesterol synthese en klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine bedraagt ongeveer 134 l. Ongeveer 90% van rosuvastatine is gebonden aan plasma-eiwitten, vooral aan albumine.

Biotransformatie: Rosuvastatine ondergaat een beperkt metabolisme (ongeveer 10%). Studies naar het *in-vitro* metabolisme op menselijke hepatocyten wijzen erop dat rosuvastatine een slecht substraat is voor het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme. Het belangrijkste

betrokken iso-enzym is CYP2C9, terwijl 2C19, 3A4 en 2D6 in mindere mate betrokken zijn. De belangrijkste metabolieten die geïdentificeerd zijn, zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetabooliet is ongeveer 50% minder werkzaam dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief wordt beschouwd. Rosuvastatine is goed voor meer dan 90% van de HMG-CoA-reductaseremmende activiteit in de circulatie.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de dosis van rosuvastatine wordt in onveranderde vorm uitgescheiden in de feces (bestaande uit de geabsorbeerde en de niet-geabsorbeerde werkzame stof) en de rest wordt uitgescheiden via de urine. Ongeveer 5% wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere dosissen. Het geometrische gemiddelde van de plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is de membraantransporter OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine in de lever. Die transporter is belangrijk voor de verwijdering van rosuvastatine uit de lever.

Lineariteit: De systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt proportioneel toe met de dosis. De farmacokinetische parameters veranderen niet na verscheidene dagelijkse dosissen.

#### Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: De farmacokinetiek van rosuvastatine werd bij volwassenen niet op klinisch relevante wijze beïnvloed door de leeftijd of het geslacht. De blootstelling bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiale hypercholesterolemie lijkt vergelijkbaar of lager dan die bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie 'Pediatrie patiënten' hieronder).

Ras: In farmacokinetische studies werd een verhoging van de mediane AUC en de  $C_{max}$  met ongeveer een factor 2 gezien bij Aziatische proefpersonen (uit Japan, China, de Filipijnen, Vietnam en Noord- en Zuid-Korea) in vergelijking met blanke proefpersonen. Bij Aziatische Indiërs zijn de mediane AUC en  $C_{max}$  ongeveer een factor 1,3 hoger. Een farmacokinetische analyse op populatiebasis bracht geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen aan het licht tussen blanke en zwarte groepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij proefpersonen met een variabele mate van nierinsufficiëntie, had licht tot matig nierlijden geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of van de N-desmethylmetabooliet. Proefpersonen met een ernstige nierinsufficiëntie ( $CrCl < 30$  ml/min.) vertoonden een 3-voudige stijging van de plasmaconcentratie en een 9-voudige stijging van de concentratie van de N-desmethylmetabooliet in vergelijking met gezonde vrijwilligers. De evenwichtsconcentraties van rosuvastatine in het plasma bij proefpersonen die hemodialyse kregen was 50% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie bij proefpersonen met een variabele mate van leverinsufficiëntie waren er geen aanwijzingen voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij proefpersonen met een Child-Pughscore van 7 of minder. Bij twee proefpersonen met een Child-Pughscore van 8 en 9 steeg de systemische blootstelling echter met een factor 2 of meer in vergelijking met proefpersonen met lagere Child-Pughscores. Er is geen ervaring met proefpersonen met Child-Pughscores hoger dan 9.

Genetische polymorfismen: De beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmers, waaronder rosuvastatine, hangt af van de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Bij patiënten met een genetisch polymorfisme van SLCO1B1 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) bestaat het risico op een hogere blootstelling aan rosuvastatine. De individuele polymorfismen SLCO1B1 c.521CC

en ABCG2 c.421AA gaan gepaard met een hogere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) dan de genotypes SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC. Deze specifieke genotypering wordt in de klinische praktijk niet uitgevoerd, maar voor patiënten van wie bekend is dat ze deze polymorfismen vertonen, is een lagere dagelijkse dosis van Myrosor aanbevolen.

#### Pediatrische patiënten:

Uit twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (toegediend als tabletten) bij pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie tussen 10-17 of tussen 6-17 jaar oud (214 patiënten in het totaal) is gebleken dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is met of lager dan die bij volwassenen. De blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar aan de hand van de dosis en de tijd over een periode van 2 jaar.

#### Ezetimibe

Absorptie: Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in grote mate geconjugeerd tot een farmacologisch actief fenolglucuronide (ezetimibe-glucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) worden na 1 tot 2 uur bereikt voor het ezetimibe-glucuronide en na 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden bepaald omdat de verbinding nagenoeg onoplosbaar is in een waterig midden dat geschikt is voor injectie. Gelijktijdige toediening van voedsel (vetrijke en niet-vetrijke maaltijden) hadden geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Ezetimibe kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie: Ezetimibe en het ezetimibeglucuronide zijn respectievelijk voor 99,7% en voor 88 tot 92% gebonden aan humane plasmaproteïnen.

Biotransformatie: Ezetimibe wordt vooral gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via conjugatie tot een glucuronide (een fase II-reactie) en wordt vervolgens uitgescheiden in de gal. Bij alle geëvalueerde species werd een minimaal oxidatief metabolisme (fase I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en het ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste van het geneesmiddel afgeleide verbindingen die worden opgespoord in het plasma, en maken respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 80 tot 90% uit van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide worden traag geëlimineerd uit het plasma, en er zijn aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide bedraagt ongeveer 22 uur.

Eliminatie: Na orale toediening van  $^{14}C$ -ezetimibe (20 mg) aan menselijke proefpersonen, was het totale ezetimibe goed voor ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in het plasma. Respectievelijk ongeveer 78% en 11% van de toegediende radioactiviteit werden teruggevonden in de feces en de urine over een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur was er geen opspoorbare radioactiviteit meer in het plasma.

#### Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: De plasmaconcentraties van totale ezetimibe zijn ongeveer dubbel zo hoog bij oudere mensen ( $\geq 65$  jaar) dan bij jongere (18 tot 45 jaar). De verlaging van de LDL-C en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar bij oudere en jonge proefpersonen die met ezetimibe worden behandeld. Daarom hoeft de dosering niet te worden aangepast bij ouderen. De plasmaconcentraties van totale ezetimibe zijn lichtjes hoger (ongeveer 20%) bij vrouwen dan bij mannen. De verlaging van de LDL-C en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen die met ezetimibe worden behandeld. Daarom hoeft de dosering niet te worden aangepast volgens het geslacht.

**Nierinsufficiëntie:** Na toediening van een enkele dosis van 10 mg ezetimibe aan patiënten met een ernstige nierziekte (n=8; gemiddelde CrCl  $\leq 30$  ml/min./1,73m<sup>2</sup>), was de gemiddelde AUC van totale ezetimibe ongeveer een factor 1,5 hoger dan bij gezonde proefpersonen (n=9). Dat verschil wordt niet als klinisch relevant beschouwd. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij een andere patiënt in deze studie (na een niertransplantatie en met verscheidene medicaties, met inbegrip van ciclosporine) was de blootstelling aan totale ezetimibe met een factor 12 verhoogd.

**Leverinsufficiëntie:** Na een enkele dosis van 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC van totale ezetimibe ongeveer met een factor 1,7 verhoogd bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 5 of 6) in vergelijking met gezonde proefpersonen. In een studie van 14 dagen met multi doseringen (10 mg per dag) bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore 7 tot 9) was de gemiddelde AUC voor totale ezetimibe ongeveer met een factor 4 gestegen op Dag 1 en Dag 14 in vergelijking met gezonde proefpersonen. De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie. Aangezien niet bekend is welke effecten de hogere blootstelling aan ezetimibe heeft bij patiënten met een matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pughscore >9), wordt Myrosor niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

**Pediatrische patiënten:**

De farmacokinetiek van ezetimibe bij kinderen  $\geq 6$  jaar is vergelijkbaar met die bij volwassenen. Er zijn geen farmacokinetische gegevens in de pediatrie populatie van <6 jaar. De klinische ervaring bij pediatrie en adolescentie patiënten omvat patiënten met HoFH, HeFH en sitosterolemie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In studies waarin ezetimibe samen met statines werd toegediend, waren de waargenomen toxische effecten vooral degene die typisch met statines geassocieerd worden. Sommige toxische effecten waren meer uitgesproken dan wat gezien werd tijdens een behandeling met statines alleen. Dat wordt toegeschreven aan de farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij combinatiebehandeling. In klinische studies zijn dergelijke interacties niet waargenomen. Myopathie is bij ratten enkel opgetreden na blootstelling aan dosissen die verscheidene keren hoger waren dan de therapeutische dosis bij de mens (ongeveer 20 keer de AUC-waarde voor statines en 500 tot 2000 keer de AUC-waarde voor de actieve metabolieten). In een reeks *in-vivo*- en *in-vitro*tests vertoonde ezetimibe, alleen of samen met statines toegediend, geen genotoxisch potentieel. De carcinogeniciteitsstudies met ezetimibe op lange termijn waren negatief.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een klein aantal skeletmisvormingen (fusie van de thoracale en de 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. Er zijn geen specifieke tests uitgevoerd naar de effecten op hERG. De volgende bijwerkingen werden niet waargenomen in klinische studies, maar werden gezien bij dieren bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met klinische blootstellingsniveaus: bij studies naar de toxiciteit bij herhaalde dosering traden histopathologische veranderingen aan de lever op bij muizen en ratten, en in mindere mate

effecten op de galblaas bij honden, maar niet bij apen, die waarschijnlijk te wijten waren aan de farmacologische effecten van rosuvastatine. Bovendien werd in hogere doseringen toxiciteit op de teelballen waargenomen bij apen en honden. Er is reproductietoxiciteit aangetoond bij ratten, met een afname van de grootte van de worp, het gewicht van de worp en de overleving van de jongen bij dosissen die toxisch waren voor de moederdieren, en met systemische blootstellingen die verscheidene malen groter waren dan de blootstelling bij therapeutische dosissen.

*Ezetimibe*: In dieronderzoek naar de chronische toxiciteit van ezetimibe zijn geen doelorganen geïdentificeerd voor toxische effecten. Bij honden die gedurende vier weken met ezetimibe werden behandeld ( $\geq 0,03$  mg/kg/dag), steeg de cholesterolconcentratie in het galvocht in de galblaas met een factor 2,5 tot 3,5. In een studie van een jaar bij honden die doseringen kregen tot 300mg/kg/dag werden evenwel geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. De betekenis van die gegevens voor de mens is niet bekend. Een risico op lithiase bij behandeling met ezetimibe kan niet worden uitgesloten. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten, was niet teratogeen bij ratten of konijnen en had geen effect op de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe ging door de placentabarrière bij drachtige ratten en konijnen die verscheidene dosissen van 1000 mg/kg/dag kregen. Gelijktijdige toediening van ezetimibe en lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Rosuvastatine - kern*

Gepregelatiniseerd (mais)zetmeel  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Meglumine  
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)  
Crospovidon (E1202)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
Natriumstearylfumaraat

#### *Ezetimibe - kern*

Mannitol (E421)  
Butylhydroxyanisol (E320)  
Natriumlaurylsulfaat (E487)  
Natriumcroscarmellose (E468)  
Povidon (K-30) (E1201)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Magnesiumstearaat (E470 b)  
Natriumstearylfumaraat

#### *Omhuiling van de tablet*

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 4000  
Rood ijzeroxide (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden voor Myrosor 5 mg/10 mg en 40 mg/10 mg.

3 jaar voor Myrosor 10 mg/10 mg en 20 mg/10 mg.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Myrosor 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg en 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten  
OPA/Al/PVC-Al-blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 10, 30, 60 en 90 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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**

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Myrosor 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE665183  
Myrosor 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE536257  
Myrosor 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE536266  
Myrosor 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE665184

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

Datum van eerste verlening van de vergunning :  
Myrosor 10 mg/10 mg, Myrosor 20 mg/10 mg: 11.10.2018  
Myrosor 5 mg/10 mg, Myrosor 40 mg/10 mg: 10.10.2025

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van laatste verlenging :

Myrosor 10 mg/10 mg, Myrosor 20 mg/10 mg: 24.08.2022

Myrosor 5 mg/10 mg, Myrosor 40 mg/10 mg: DD.MM.JJJJ

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST<sub>xx</sub>/2025**

Datum van goedkeuring: 10/2025