

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Roze gekleurde, rond gevormde filmomhulde tablet met een diameter van 10,1 mm, met "AL" op een kant.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten:
Roze gekleurde, rond gevormde filmomhulde tablet met een diameter van 10,7 mm, blanco aan beide kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is geïndiceerd als aanvulling op het dieet ter behandeling van primaire hypercholesterolemie als vervangingstherapie bij volwassen patiënten die adequaat onder controle zijn met de individuele stoffen die naast elkaar worden toegediend met hetzelfde dosisniveau als in de vaste-dosiscombinatie, maar als afzonderlijke producten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De patiënt dient op een geschikt lipiden-verlagend dieet te staan en dient dit dieet tijdens de behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare voort te zetten.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare kan worden toegediend binnen het doseringsbereik van 10/10 mg tot 20/10 mg. De aanbevolen dosis is één filmomhulde tablet met de gegeven sterkte per dag, met of zonder voedsel.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling mag alleen worden gedaan met de monocomponenten. Nadat de correcte dosering is vastgesteld is overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie met correcte dosering mogelijk.

De behandeling moet worden geïndividualiseerd volgens de beoogde lipideniveaus, het aanbevolen doel van de therapie en de reactie van de patiënt. Een dosisaanpassing kan na 4 weken worden gedaan, indien nodig.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg is niet geschikt voor de behandeling van patiënten die de 20 mg rosuvastatine dosering vereisen.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare dient ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuursequestrant te worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare bij kinderen onder 18 jaar is nog niet vastgesteld. Momenteel beschikbare data worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsaanbeveling worden gedaan.

Gebruik bij ouderen

Bij patiënten ouder dan 70 jaar wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen (zie rubriek 4.4). De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling mag alleen worden gedaan met de monocomponenten. Nadat de correcte dosering is vastgesteld is de overschakeling naar de vaste dosiscombinatie met correcte dosering mogelijk.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min) wordt een startdosering van 5 mg aanbevolen. De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponentpreparaten dienen te worden gebruikt om de behandeling te starten en na het instellen van de geschikte dosering is overstappen naar de vaste-dosiscombinatie van de gepaste sterkte mogelijk. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontraïndiceerd voor alle doseringen (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh score van 5 tot 6) is het niet nodig de dosering aan te passen. Behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child Pugh score 7 tot 9) of ernstige (Child Pugh score > 9) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2.). Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is gecontraïndiceerd in patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische patiënten is een verhoogde systemische blootstelling bij het gebruik van rosuvastatine waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosering rosuvastatine bij Aziatische patiënten is 5 mg. De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponentpreparaten dienen te worden gebruikt om de behandeling te starten en na het instellen van de geschikte dosering is overstappen naar de vaste-dosiscombinatie van de gepaste sterkte mogelijk.

Genetisch polymorfisme

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde rosuvastatine blootstelling (zie rubriek 5.2). Bij patiënten waarvan bekend is dat zij deze specifieke polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering aanbevolen.

Dosering voor patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen rosuvastatine startdosering 5 mg (zie rubriek 4.4). De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Monocomponentpreparaten dienen te worden gebruikt om de behandeling te starten en na het instellen van de geschikte dosering is overstappen naar de vaste-dosiscombinatie van de gepaste sterkte mogelijk.

Gelijktijdige therapieën

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijvoorbeeld OAT1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rabdomyolyse) wanneer Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten de rosuvastatine plasmaconcentraties kunnen verhogen (bijvoorbeeld ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, inclusief combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubriek 4.4 en 4.5).

Indien mogelijk dienen alternatieve geneesmiddelen te worden overwogen en indien nodig dient te worden overwogen om tijdelijk te stoppen met de behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de rosuvastatine dosering nauwkeurig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare dient dagelijks op het zelfde tijdstip van de dag met of zonder voedsel ingenomen te worden.

De filmomhulde tabletten dienen in hun geheel met wat water ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is gecontraïndiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhoging van serumtransaminases en elke verhogingen van serumtransaminases hoger dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (zie rubriek 4.4);
- zwangerschap, borstvoeding en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen geschikte anticonceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.6);
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 5.2);
- bij patiënten met myopathie (zie rubriek 4.4);
- bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op skeletspieren

Effecten op skeletspieren zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie en zelden rabdomyolyse zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met

doseringen > 20 mg. In post-marketing ervaringen met ezetimibe zijn er gevallen van myopathie en rabdomyolyse gemeld. Rabdomyolyse is echter zeer zelden gemeld bij het gebruik van ezetimibe als monotherapie en zeer zelden bij toevoeging van ezetimibe aan andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden geassocieerd met een verhoogd risico op rabdomyolyse. Als myopathie op grond van spiersymptomen wordt vermoed of wordt bevestigd op grond van een creatinefosfokinase, moeten ezetimibe, een eventuele statine en eventuele andere middelen waarvan bekend is dat ze worden geassocieerd met een verhoogd risico op rabdomyolyse die de patiënt gelijktijdig gebruikt, direct worden gestaakt. Alle patiënten die worden ingesteld moeten worden geïnformeerd om alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden (zie rubriek 4.8).

Effecten op de lever

In gecontroleerde studies bij patiënten met gelijktijdige toediening van ezetimibe met een statine werden achtereenvolgende verhogingen van de transaminases (≥ 3 x de bovengrens van het normale bereik [ULN]) waargenomen. Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren gedurende 3 maanden na het starten van de rosuvastatinebehandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3-maal de bovengrens van de normaalwaarde dient rosuvastatine te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd.

Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie die veroorzaakt wordt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom, dient de onderliggende ziekte eerst te worden behandeld alvorens een behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare te starten.

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

Leverziekte en alcohol

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overmatig veel alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van een leveraandoening hebben.

Effecten op de nieren

Proteïnurie is met een 'dipstick test' waargenomen en meestal tubulair van aard, bij patiënten die werden behandeld met hogere doseringen rosuvastatine, met name 40 mg. In de meeste gevallen was het van voorbijgaande aard of intermitterend. Proteinurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8).

Creatinekinase metingen

Creatinekinase (CK) dient niet te worden gemeten na zware lichamelijke activiteit of in de aanwezigheid van een plausibele alternatieve oorzaak van toename van CK die de interpretatie van de uitkomst kan beïnvloeden. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegels significant zijn toegenomen (> 5 x ULN) dient een bevestigende test binnen 5-7 dagen te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

Voor de behandeling

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare, evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers, dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren omvatten:

- nierinsufficiëntie;
- hypothyroïdie;
- persoonlijke of familie anamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met andere HMG-CoA-reductaseremmers of fibraten in anamnese;

- alcoholmisbruik;
- leeftijd boven de 70 jaar;
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.2);
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij deze patiënten dient het risico van de behandeling overwogen te worden in relatie tot het voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarden van de CK-spiegels significant zijn toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling niet te worden gestart.

Tijdens de behandeling

Patiënten dienen te worden gevraagd onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkramp, met name als deze gepaard gaan met malaise of koorts, onmiddellijk te melden. CK-spiegels dienen bij deze patiënten te worden gemeten. Als de CK-spiegels duidelijk zijn verhoogd ($> 5 \times \text{ULN}$) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs als CK-spiegels $\leq 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling te worden gestaakt. Routinematige controle van CK-spiegels is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Zeer zelden is er een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens of na de behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatininekinasespiegels, welke ondanks het discontinuëren van de statinetherapie aanhouden.

In klinische studies werd bij een gering aantal patiënten dat behandeld werd met rosuvastatine in combinatie met andere geneesmiddelen geen aanwijzing gevonden voor een toename van de effecten op skeletspieren. Echter bij patiënten die andere HMG-CoA-reductaseremmers kregen in combinatie met fibraten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azol-antimycotica, proteaseremmers en macrolide antibiotica is een toename van de incidentie van myositis en myopathie gezien. Gemfibrozil verhoogt het risico van myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA-reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere verandering van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare en fibraten dient zorgvuldig te worden afgewogen ten opzichte van de mogelijke risico's van zulke combinaties.

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die mogelijk kan wijzen op myopathie of waarbij een predispositie bestaat voor het ontwikkelen van nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (bijvoorbeeld sepsis, hypotensie, grote chirurgische ingrepen, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytische stoornissen; of ongecontroleerde convulsies).

Fusidinezuur

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen gedaan van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Proteaseremmers

Bij proefpersonen die rosuvastatine gelijktijdig kregen met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir is een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. De aandacht dient zowel uit te gaan naar het voordeel van lipidenverlaging door Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare bij hiv patiënten die proteaseremmers krijgen, alsmede naar de mogelijk verhoogde rosuvastatine plasmaconcentraties bij aanvang van de therapie en bij ophoging van de dosering van rosuvastatine bij patiënten die worden behandeld met proteaseremmers. Gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aangeraden tenzij de dosering wordt aangepast (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Fibraten

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

Anticoagulantia

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

Ciclosporine: Zie rubrieken 4.3 en 4.5.

Ras

Farmacokinetische studies met rosuvastatine bij Aziatische patiënten laten een toegenomen blootstelling zien in vergelijking met blanke patiënten (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Interstitiële longaandoening

In uitzonderlijke gevallen is interstitiële longziekte gerapporteerd bij het gebruik van sommige statines, met name bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen onder andere bestaan uit: dyspneu, een niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Wanneer het vermoeden bestaat dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines worden gestopt.

Diabetes Mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die er op duiden dat statines als klasse, het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico door statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

In de JUPITER-studie was de gerapporteerde frequentie van diabetes mellitus 2,8% voor rosuvastatine en 2,3% voor placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare bij kinderen onder 18 jaar is nog niet vastgesteld, daarom is het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze leeftijdsgroep.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en genesmiddelenreactie 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 Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare en overweeg een alternatieve behandeling. Heeft de patiënt door het gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden.

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

Hulpstof

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

Contraindicaties

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

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is gecontraïndiceerd bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met ciclosporine (zie rubriek 4.3). In een studie na niertransplantatie bij 8 patiënten met een creatinineklaring > 50 ml/min op een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een eenmalige dosis ezetimibe van 10 mg in een verhoging met een factor 3,4 (bereik 2,3 – 7,9-voud) van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een andere studie (n=17). In een andere studie vertoonde een niertransplantatiepatiënt met een ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg een 12 maal hogere blootstelling aan totaal ezetimibe dan patiënten in de controlegroep die alleen ezetimibe kregen. In een cross-over studie in twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde verhoging van 15% van de AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) versus een eenmalige dosis ciclosporine 100 mg alleen. Een gecontroleerde studie naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht.

Niet aanbevolen combinaties

Proteaseremmers: Hoewel het mechanisme van interactie niet geheel bekend is, kan gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie de tabel in rubriek 4.5). In een farmacokinetische studie werd bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) aan gezonde vrijwilligers geassocieerd met een ongeveer drie- en zeventvoudige verhoging van respectievelijk de AUC en C_{max} van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan worden overwogen na een zorgvuldige afweging van doseringsaanpassingen van rosuvastatine, gebaseerd op de verwachte toename van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubrieken

4.2, 4.4 en de tabel in 4.5). De combinatie is niet geschikt voor het starten van de behandeling. Het starten van de behandeling of doseringsaanpassingen mogen alleen worden gedaan met de monocomponenten. Nadat de correcte dosering is vastgesteld is de overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie met correcte dosering mogelijk.

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

Gemfibrozil en andere lipiden-verlagende producten: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een 2-voudige toename van de C_{max} en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van gemfibrozil gaf een matige verhoging van de totale ezetimibeconcentraties (ongeveer 1,7 maal).

Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden.

Gelijktijdige toediening van fenofibraat gaf een matige verhoging van de totale ezetimibeconcentraties (ongeveer 1,5 maal).

Fenofibraat en andere fibraten welke gelijktijdig met HMG-CoA-reductaseremmers zijn gegeven, verhogen het risico van myopathie, mogelijk omdat zij wanneer zij alleen worden gegeven myopathie kunnen veroorzaken.

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

Fusidinezuur: Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of dit farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet rosuvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Andere interacties

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

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

Erytromycine: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en erytromycine leidde tot een daling van de AUC_{0-t} met 20% en een daling van C_{max} met 30% van rosuvastatine. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erytromycine.

Cytochroom P450-iso-enzymen: *In vitro* en *in vivo* studies hebben aangetoond dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor van cytochroom P450-iso-enzymen is. Rosuvastatine is bovendien een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties ten gevolge van cytochroom P450-gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en fluconazol (remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

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

Vitamine K-antagonisten: Evenals met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een andere coumarine-anticoagulans) het starten van een behandeling met rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Staken of verlagen van de dosering van rosuvastatine kan resulteren in een daling van de INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR adequaat te controleren.

Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) had in een studie bij 12 gezonde volwassen mannen geen effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Echter, sinds de introductie van het product zijn er meldingen van een verhoogde International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare wordt toegevoegd aan warfarine, een andere coumarine-anticoagulans, of fluindion, moet de INR afdoende worden gecontroleerd. (zie rubriek 4.4).

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot een stijging van de AUC van ethinylestradiol en norgestrel met respectievelijk 26% en 34%. Men dient bij het kiezen van een dosering van een oraal anticonceptivum rekening te houden met deze verhoogde plasmaspiegels. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en hormoonsubstitutie therapie gebruiken. Daarom kan een gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinische studies is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

In klinische interactiestudies had ezetimibe bij gelijktijdige toediening geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

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

Statines: Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties gezien bij gelijktijdige toediening van ezetimibe 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 rbdomyolyse.

Andere geneesmiddelen: Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies wordt er geen klinisch relevante interactie met digoxine verwacht.

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

Interacties die een aanpassing van de rosuvastatine dosering vereisen (zie ook de tabel hieronder):

Wanneer het noodzakelijk is om rosuvastatine gelijktijdig te geven met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de rosuvastatinedosering te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaal daagse dosering rosuvastatine van 5 mg. De maximale dagelijkse dosering rosuvastatine dient dusdanig te worden aangepast zodat het aannemelijk is dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine niet hoger is dan de blootstelling bij een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine, ingenomen zonder interagerend geneesmiddel. Bijvoorbeeld een 20 mg dosis rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een 10 mg dosis rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige toename).

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

Interagerend geneesmiddel dosisregime	Rosuvastatine dosisregime	Verandering van rosuvastatine AUC*
Ciclosporine 75 mg b.d.d. tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voud ↑
Simeprevir 150 mg d.d., 7 dagen	10 mg, enkele dosis	2,8-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg d.d.	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg d.d./dasabuvir 400 mg b.d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg d.d., 7 dagen	5 mg d.d., 7 dagen	2,2-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Eltrombopag 75 mg d.d., 5	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑

dagen		
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 7 dagen	10 mg d.d., 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg b.d.d., 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 mg b.d.d.	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg b.d.d., 8 dagen	10 mg, enkele dosis	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dagen	40 mg, 7 dagen	↔
Silymarine 140 mg t.d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	↔
Fenofibraat 67 mg t.d.d., 7 dagen	10 mg, 7 dagen	↔
Rifampicine 450 mg d.d., 7 dagen	20 mg, enkele dosis	↔
Ketoconazol 200 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	↔
Fluconazol 200 mg d.d., 11 dagen	80 mg, enkele dosis	↔
Erythromycine 500 mg q.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicalin 50 mg t.d.d., 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓
Regorafenib 160 mg d.d., 14 dagen	5 mg enkelvoudige dosis	3,8-voud ↑

* Data weergegeven als x-voudige verandering representeert een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine. Data weergegeven als procentuele verandering representeert het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine. Een toename is weergegeven als “↑”, geen verandering als “↔” en een afname is weergegeven als “↓”.

** Verschillende interactiestudies zijn uitgevoerd met verschillende rosuvastatine doseringen, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven. d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d.= driemaal daags; q.d.d.= viermaal daags.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geschikte anticonceptieve maatregelen nemen.

Zwangerschap

Rosuvastatine:

Cholesterol en andere producten van de cholesterolsynthese zijn essentieel voor de ontwikkeling van de foetus. De mogelijke risico's van het remmen van HMG-CoA-reductase doen de voordelen van de behandeling tijdens zwangerschap teniet. Dierstudies verschaffen beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.

Ezetimibe:

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap. In dierstudies over het gebruik van ezetimibe in monotherapie zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Rosuvastatine:

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

Ezetimibe

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

Vruchtbaarheid

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

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

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van rosuvastatine en/of ezetimibe op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient men rekening te houden met duizeligheid die tijdens de behandeling kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen met rosuvastatine zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met rosuvastatine in gecontroleerde klinische studies, stopten met de studie vanwege bijwerkingen.

In tot 112 weken durende klinische studies werd ezetimibe 10 mg/dag alleen aan 2396 patiënten of samen met een statine aan 11.308 patiënten toegediend of met fenofibraat bij 185 patiënten. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van gemelde bijwerkingen was vergelijkbaar voor ezetimibe en placebo. Eveneens was de frequentie van stopzetting wegens bijwerkingen met ezetimibe vergelijkbaar met placebo.

Volgens de beschikbare data namen 1200 patiënten de combinatie rosuvastatine en ezetimibe in klinische studies. Zoals vermeld in de gepubliceerde literatuur, zijn de meest voorkomende algemene bijwerkingen die verband houden met de combinatie van rosuvastatine-ezetimibe bij hypercholesterolemische patiënten verhoogde levertransaminases, maag- en darmproblemen en spierpijn. Dit zijn bekende bijwerkingen van de werkzame stoffen. Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan echter niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.2).

Bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$);

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocytopenie ²		trombocytopenie ⁵
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem		overgevoeligheidsreacties, (inclusief huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem) ⁵
Endocriene aandoeningen	diabetes mellitus ^{1,2}				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust ³			
Psychische stoornissen					depressie ^{2,5}
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn ^{2,4} , duizeligheid ²	paresthesie ⁴		polyneuropathie ² , geheugenverlies ²	perifere neuropathie ² , slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries) ² duizeligheid ⁵ ; paresthesie ⁵ , myasthenia gravis
Oogaandoeningen					oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen		opvliegers ³ ; hypertensie ³			
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinum-aandoeningen		hoest ³			hoest ² , dyspneu ^{2,5}
Maagdarmstelselaandoeningen	obstipatie ² , misselijkheid ² , buikpijn ^{2,3} diarree ³ , winderigheid ³	dyspepsie ³ ; gastro-oesofageale reflux ³ ; misselijkheid ³ droge mond ⁴ ; gastritis	pancreatitis ²		diarree ² pancreatitis ⁵ ; obstipatie ⁵
Lever- en galaandoeningen			toegenomen levertransaminases ²	geelzucht ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , cholelithiasis ⁵ , cholecystitis ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus ^{2,4} , huiduitslag ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			Stevens-Johnson syndroom ² , erythema

					multiforme ⁵ , Geneesmiddelen- reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	myalgie ^{2,4}	artralgie ³ ; spierspasmen ³ ; nekpijn ³ ; rugpijn ⁴ ; spierzwakte ⁴ ; pijn in de extremiteten ⁴	myopathie (inclusief myositis) ² , rabdomyolyse ² , lupus-achtig syndroom, spierscheuring	artralgie ²	immuun- gemedieerde necrotiserende myopathie ² , pees- aandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ ; myopathie/ rabdomyolyse ⁵ (zie rubriek 4.4)
Nier- en urine- aandoeningen				hematurie ²	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	asthenie ² , vermoeidheid ³	borstpijn ³ , pijn ³ , asthenie ⁴ ; perifeer oedeem ⁴			oedeem ² , asthenie ⁵
Onderzoeken	verhoging van ALAT en/of ASAT ⁴	verhoging van ALAT en/of ASAT ³ ; verhoogd bloed- CPK ³ ; verhoogd gammaglutamyl- transferase ³ ; afwijkende uitslagen van lever- onderzoeken ³			

¹ De frequentie zal afhangen van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (bloedglucose bij vasten $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.

² Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op data van klinische studies en uitgebreide post-marketing ervaring.

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

⁴ Ezetimibe gelijktijdig toegediend met een statine. Bijwerkingen werden waargenomen in patiënten die ezetimibe gelijktijdig toegediend kregen met een statine (N=11308) en met een grotere incidentie dan statine alleen (N=9361).

⁵ Aanvullende bijwerkingen van ezetimibe, gemeld in de post-marketing ervaring. Omdat deze bijwerkingen uit spontane rapporten zijn geïdentificeerd, zijn hun echte frequenties niet bekend en kunnen ze niet worden geschat.

Net zoals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers lijkt de frequentie van de bijwerkingen dosisafhankelijk te zijn.

Effecten op de nieren : Proteïnurie, voornamelijk van tubulaire aard, is met een ‘dipstick test’ waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuiving van de hoeveelheid eiwit in urine van “afwezig of sporen” naar “++” of meer is waargenomen bij < 1% van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van “afwezig of sporen” tot “+” werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Analyse van de tot nu toe beschikbare data, uit klinische studies en post-marketing ervaring, hebben geen causaal verband kunnen identificeren tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met rosuvastatine en data uit klinische studies tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op skeletspieren: Effecten op skeletspieren zoals bijvoorbeeld myalgie, myopathie (inclusief myositis) en zelden rhabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, zijn waargenomen bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen en met name met doseringen > 20 mg.

Een dosisgerelateerde verhoging van de CK-spiegels is bij patiënten die rosuvastatine gebruiken waargenomen; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien CK-spiegels zijn verhoogd (> 5 x ULN), dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

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

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd bij het gebruik van sommige statines:

- seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte (voornamelijk bij langdurige behandeling) (zie rubriek 4.4)”.

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

Laboratoriumwaarden

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

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare in kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rosuvastatine:

In een 52 weken durende klinische studie waaraan kinderen en adolescenten deelnamen werden creatinekinase verhogingen > 10 x ULN en spiersymptomen, na oefeningen of verhoogde fysieke inspanning, vaker waargenomen dan bij volwassenen. In andere opzichten bleek het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Ezetimibe:

Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)

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

In een aparte studie bij adolescenten (10 tot 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248) werden verhogingen van het ALAT en/of ASAT (≥ 3 x ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten op ezetimibe/simvastatine versus 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine alleen; deze getallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van het CPK (≥ 10 x ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld. Deze studies waren niet geschikt voor vergelijking van zeldzame geneesmiddelgerelateerde 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gepubliceerde literatuurgegevens over overdosering van rosuvastatine.

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

In klinische studies werd toediening van ezetimibe 50 mg/dag aan 15 gezonde proefpersonen gedurende 14 dagen of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende 56 dagen 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.

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

In geval van overdosering dienen er symptomatische en ondersteunende maatregelen te worden genomen. Leverfunctie en CK-spiegels dienen te worden gecontroleerd. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Rosuvastatine

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coënzym A in mevalonaat omzet, een voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor de verlaging van cholesterol.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak van de lever en versterkt de opname en het katabolisme van LDL. Tevens remt rosuvastatine de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL- en LDL-deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten

Rosuvastatine reduceert een verhoogd LDL-cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden en verhoogt HDL-cholesterol. Rosuvastatine verlaagt eveneens ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt ApoA-I (zie “Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa and IIb)”). Rosuvastatine verlaagt ook de LDL-C/HDL-C, totaal C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I ratio's.

Dosisrespons bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa and IIb)

(gemiddelde gecorrigeerde percentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

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

Binnen 1 week na start van de therapie wordt therapeutisch effect behaald. Binnen 2 weken wordt 90% van het maximale effect bereikt. Binnen 4 weken wordt meestal het maximale effect bereikt en blijft daarna gehandhaafd.

Ezetimibe

Ezetimibe behoort tot een nieuwe klasse lipideverlagende stoffen die selectief de intestinale absorptie van cholesterol en aanverwante plantsterolen remt. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende stoffen (bijvoorbeeld statines, galzuurbindende harsen [resinen], fibrinezuurderivaten en plantstanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de

steroltransporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de intestinale opname van cholesterol en fytosterolen.

Ezetimibe lokaliseert zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt daar de absorptie van cholesterol, waardoor de darm minder cholesterol aan de lever afgeeft; statines verminderen de cholesterol synthese in de lever en samen zorgen deze twee verschillende werkingsmechanismen voor een complementaire cholesterolverlaging. In een 2 weken durende klinische studie bij 18 patiënten met hypercholesterolemie werd de absorptie van cholesterol in de darmen door ezetimibe met 54% geremd vergeleken met placebo.

In een serie preklinische studies is de selectiviteit van ezetimibe voor remming van de cholesterolabsorptie bepaald. Ezetimibe remde de absorptie van [14C]-cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol of in vet oplosbare vitaminen A en D.

Uit epidemiologische studies is vast komen te staan dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit een evenredig verband vertonen met de concentratie totaal-C en LDL-C en een omgekeerd evenredig verband met de concentratie HDL-C. Toediening van ezetimibe met een statine is effectief bij het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS-voorvallen.

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine-ezetimibe

Klinische werkzaamheid

In een 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie met parallelle groepen, werden de veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe (10 mg) toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine versus opwaartse titratie van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg (n=440) geëvalueerd. Gepoolde gegevens toonden aan dat ezetimibe toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine 5 mg of 10 mg, LDL-cholesterol met 21% verlaagde. Daartegenover zorgde een verdubbeling van rosuvastatine van 10 mg naar 20 mg voor een daling van LDL-cholesterol met 5,7% (verschil tussen groepen van 15,2%, $p < 0,001$). Individueel reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg (12,3% verschil, $p < 0,001$) en reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (17,5% verschil, $p < 0,001$).

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

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

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van studies met Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare in alle subgroepen van

pediatrische patiënten bij de behandeling met verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Rosuvastatine en ezetimibe combinatie behandeling

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

Rosuvastatine

Absorptie: Ongeveer 5 uur na inname treedt de maximale plasmaconcentratie van rosuvastatine op. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

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

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. *In vitro* metabolisme studies met hepatocyten, duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat voor cytochroom P450-gemedieerd metabolisme is. CYP2C9 is het voornaamste betrokken iso-enzym. 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De voornaamste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl- en de lactonmetabolieten. De N-desmethylmetaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactonvorm als klinisch inactief kan worden beschouwd. Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA-reductaseremmer activiteit.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de dosering rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de feces (bestaande uit geabsorbeerde en niet-geabsorbeerde werkzame stof); het restant wordt met de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De plasmaeliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatie-halfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doseringen. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Evenals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit is belangrijk bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineariteit: Systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig toe met de dosering. Er zijn geen veranderingen in farmacokinetische parameters na herhaalde dagelijkse doseringen.

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 familiale hypercholesterolemie blijkt vergelijkbaar te zijn met, of lager te zijn dan die bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie de rubriek 'pediatrische patiënten' hieronder).

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse) laten farmacokinetische studies ongeveer een 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} zien in vergelijking met kaukasische patiënten. Aziatisch-Indiase patiënten laten ongeveer een 1,3-voudige verhoging zien in de mediane AUC en C_{max} . Een farmacokinetische analyse van de populatie wijst niet op klinische relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen kaukasische en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie had milde tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethylmetabooliet. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) hadden echter een drievoudige toename van de plasmaconcentratie en een negenvoudige toename van de N-desmethylmetaboolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan was de plasmaconcentratie van rosuvastatine bij steady state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie is geen bewijs gevonden voor een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh score van 7 of lager. Echter bij twee patiënten met Child-Pugh scores van 8 en 9 is een toename van de systemische blootstelling waargenomen die tenminste verdubbeld is in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh scores.

Er is geen ervaring bij patiënten met Child-Pugh scores hoger dan 9.

Genetisch polymorfisme: Dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, betreft OATP1B1 en BCRP-transporteiwitten. Bij patiënten met SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetische polymorfieën bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2c.421AA is geassocieerd met een grotere rosuvastatine blootstelling (AUC) ten opzichte van SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC genotypen. Dit specifieke genotype is niet klinisch vastgesteld, maar voor patiënten waarvan bekend is dat zij deze polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

Twee studies naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (totaal 214 patiënten) toonden aan dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De rosuvastatine blootstelling was voorspelbaar wat betreft dosis en tijd gedurende een periode van 2 jaar.

Ezetimibe

Absorptie: Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar het farmacologisch actieve fenolglucuronide (ezetimibeglucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) treedt binnen 1 tot 2 uur op voor ezetimibeglucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld omdat de stof vrijwel onoplosbaar is in waterige media die geschikt zijn voor injectie. Gelijktijdige toediening met voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Ezetimibe kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Distributie: Ezetimibe en ezetimibeglucuronide worden bij mensen voor respectievelijk 99,7% en 88 tot 92% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie: Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase-II-reactie) gevolgd door uitscheiding in de gal. Bij alle beoordeelde species is minimaal oxidatief metabolisme (een fase-I-reactie) waargenomen. Ezetimibe en ezetimibeglucuronide zijn de belangrijkste uit het geneesmiddel gevormde stoffen die in het plasma zijn waargenomen en vertegenwoordigen respectievelijk ongeveer 10 tot 20 % en 80 tot 90 % van het totale geneesmiddel in het plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibeglucuronide worden langzaam uit het plasma

geëlimineerd, met aanwijzingen voor een significante enterohepatische recycling. De halfwaardetijd van ezetimibe en ezetimibeglucuronide is ongeveer 22 uur.

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

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: De plasmaconcentraties van totaal ezetimibe zijn ongeveer tweemaal hoger bij ouderen (≥ 65 jaar) dan bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar. Daarom hoeft de dosering bij ouderen niet te worden aangepast. De plasmaconcentraties voor totaal ezetimibe zijn bij vrouwen iets hoger (ongeveer 20%) dan bij mannen. De LDL-C-verlaging en het veiligheidsprofiel zijn bij mannen en vrouwen die met ezetimibe worden behandeld vergelijkbaar. Daarom is aanpassing van de dosering op grond van geslacht niet nodig.

Nierinsufficiëntie: Na een eenmalige dosis van 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($n=8$; gemiddelde $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen ($n=9$). Dit resultaat wordt niet als klinisch significant beschouwd. Voor patiënten met een nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Daarnaast was er een patiënt in deze studie (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) waar de blootstelling aan totaal ezetimibe 12 maal hoger was.

Leverinsufficiëntie: Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe was het gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 tot 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij een studie van 14 dagen met meervoudige doseringen (10 mg/dag) bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 7 tot 9) was de gemiddelde AUC van totaal ezetimibe op dag 1 en dag 14 ongeveer 4 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Voor patiënten met een milde leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met een matige of ernstige (Child-Pugh-score >9) leverinsufficiëntie niet bekend zijn, wordt Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies waar ezetimibe samen met statines werd gegeven, waren de waargenomen toxische effecten hoofdzakelijk die welke normaliter met statines gepaard gaan. Sommige van de toxische effecten waren meer uitgesproken dan die welke werden waargenomen tijdens behandeling met statines alleen. Dit wordt toegeschreven aan de farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige therapie. In de klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathie trad bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die verscheidene malen hoger waren dan de therapeutische doses bij mensen (ongeveer 20 maal de AUC-waarde voor statines en 500 tot 2000 maal de AUC-waarde voor de actieve

metabolieten).

In een serie *in vivo*- en *in vitro*-bepalingen vertoonde ezetimibe, alleen of samen met statines, geen genotoxisch potentieel. Langdurige carcinogeniteitstesten met ezetimibe waren negatief.

Toediening van ezetimibe samen met statines was bij ratten niet teratogeen. Bij drachtige konijnen werd een gering aantal skeletmisvormingen (samengegroeide thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

Rosuvastatine: Preklinische gegevens op basis van conventionele studies op het gebied van de veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeniteit laten geen speciaal risico voor de mens zien. Specifieke testen naar de effecten op hERG zijn niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet naar voren gekomen tijdens klinische studies, maar werden wel waargenomen in dieren bij blootstelling aan doseringen die vergelijkbaar zijn met klinische doseringen: In studies op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen in de lever van muizen en ratten waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet in apen werden in mindere mate effecten op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden. Reproductietoxiciteit is waargenomen bij ratten, met een verminderd aantal jongen, een verminderd geboortegewicht en verminderde overleving van de jongen bij voor de moeder toxische doseringen, waarbij de systemische blootstelling meerdere malen boven de therapeutische dosis lag.

Ezetimibe: Bij dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werd niet vastgesteld dat bepaalde organen gevoelig zouden zijn voor toxische effecten. Bij honden die vier weken lang met ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) werden behandeld, steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarige studie bij honden die tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het belang van deze gegevens voor mensen is niet bekend. Een lithogeen risico in samenhang met therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Ezetimibe had geen effect op de fertiliteit van mannetjes- of wijfjesratten en bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en had ook geen effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in meervoudige doseringen van 1000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabarrière. De toediening van ezetimibe samen met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Rosuvastatine - tabletkern

Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose (E460)
Meglumine
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat (E341)
Crosprovidon (E1202)
Colloïdaal watervrij silicium (E551)
Natriumstearylfumaraat

Ezetimibe - tabletkern

Mannitol (E421)
Butylhydroxyanisol (E320)
Natriumlaurilsulfaat (E487)

Croscarmellose-natrium (E468)
Povidon (K-30) (E1201)
Rood ijzeroxide (E172)
Magnesiumstearaat (E470 b)
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar voor Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg

3 jaar voor Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 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

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg en 20 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

OPA/Al/PVC-Al blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 10, 30, 60, 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 10 mg/10 mg	RVG 121849
Rosuvastatine/Ezetimibe Mylan Healthcare 20 mg/10 mg	RVG 121853

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2018

Datum van verlenging van de vergunning: 11 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 25 maart 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).