

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als calcium) en 10 mg ezetimibe.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5 mg/10 mg filmomhulde tablet

Roze, langwerpige filmomhulde tablet, ongeveer 13 mm x 8 mm, met 'LL' gegraveerd op één kant.

10 mg/10 mg filmomhulde tablet

Roze, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 10,1 mm, met 'AL' gegraveerd op één kant.

20 mg/10 mg filmomhulde tablet

Roze, ronde filmomhulde tablet met een diameter van 10,6 mm.

40 mg/10 mg filmomhulde tablet

Roze, ovale filmomhulde tablet, ongeveer 13 mm x 11 mm, met 'L7' gegraveerd op één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire hypercholesterolemie:

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

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen:

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is geïndiceerd als substitutiebehandeling bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHZ) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS) die adequaat onder controle zijn met de individuele stoffen die gelijktijdig 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 een geschikt lipidenverlagend dieet te volgen en dient dit dieet tijdens de behandeling met Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs voort te zetten.

De aanbevolen dosering is één filmomhulde tablet van de gegeven sterkte per dag, met of zonder voedsel.

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of indien nodig aanpassen van de dosis mag alleen worden gedaan met de monocomponenten. Nadat de correcte dosering is vastgesteld is overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie met de correcte sterkte mogelijk.

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg en 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten die de dosis van 40 mg rosuvastatine nodig hebben.

Gelijktijdige toediening met galzuursequestranten

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs dient ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na toediening van een galzuursequestrant te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen.

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

De 40 mg/10 mg dosis van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie.

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

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 AltheraLabs wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pugh-score 7 tot 9) of ernstige (Child-Pugh-score > 9) leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras

Bij Aziatische proefpersonen is een verhoogde systemische blootstelling bij het gebruik van rosuvastatine waargenomen (zie rubriek 4.3, 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 of de dosis te wijzigen.

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Genetische polymorfismen

Er zijn specifieke soorten genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten van wie bekend is dat zij deze specifieke polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosis Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs aanbevolen.

Dosering voor patiënten met predisponerende factoren voor myopathie

Bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie is de aanbevolen startdosering rosuvastatine 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 of de dosis te wijzigen.

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd bij sommige van deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige therapieën

Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijvoorbeeld OATP1B1 en BCRP). Er bestaat een verhoogd risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) wanneer Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die, als gevolg van interacties met deze transporteiwitten, de plasmaconcentraties van rosuvastatine 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 AltheraLabs. In situaties waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs onvermijdelijk is, dienen de voordelen en risico's van een gelijktijdige behandeling en aanpassing van de dosering van rosuvastatine zorgvuldig te worden afgewogen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

De filmomhulde tablet dient in zijn geheel met wat water ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is gecontra-indiceerd:

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

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 40 mg/10 mg tabletten zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende

factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren zijn onder meer:

- matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min);

- hypothyreoïdie;
- persoonlijke of familieanamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of fibraat in de anamnese;
- alcoholmisbruik;
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel van rosuvastatine kan optreden;
- Aziatische patiënten;
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

(Zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen 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 kunnen wijzen op deze reactie, dient onmiddellijk te worden gestopt met het gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs en een alternatieve behandeling te worden overwogen.

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

Effecten op de lever

In gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met gelijktijdige toediening van ezetimibe met een statine werden achtereenvolgende verhogingen van de transaminases (≥ 3 x de bovengrens van de normaalwaarde [ULN]) waargenomen.

Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren vóór en gedurende 3 maanden na het starten van de rosuvastatinebehandeling. Wanneer de concentratie van de serumtransaminases hoger is dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde, dient het gebruik van rosuvastatine te worden gestaakt of de dosering te worden verlaagd. Het aantal meldingen van ernstige hepatische bijwerkingen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) tijdens postmarketinggebruik is hoger bij de dosis van 40 mg.

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

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

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. Proteïnurie is niet voorspellend voor een acute of progressieve nierziekte (zie rubriek 4.8).

Het aantal meldingen van ernstige renale bijwerkingen tijdens postmarketinggebruik is hoger bij de dosis van 40 mg. Tijdens de routinematige follow-up van patiënten die worden behandeld met een dosis van 40 mg, dient een beoordeling van de nierfunctie te worden overwogen.

Effecten op de spieren

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 AltheraLabs moet worden stopgezet in geval

van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Effecten op skeletspieren, bijvoorbeeld myalgie, myopathie en in zeldzame gevallen rabdomyolyse, zijn gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld met alle doseringen, met name met doseringen > 20 mg. Evenals met andere HMG-CoA-reductaseremmers is het aantal meldingen van rabdomyolyse in verband met rosuvastatine tijdens postmarketinggebruik hoger bij de dosis van 40 mg.

In postmarketingervaring 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 in verband worden gebracht met een verhoogd risico op rabdomyolyse.

Als myopathie op grond van spiersymptomen wordt vermoed of wordt bevestigd op grond van een creatinefosfokinasespiegel (CK-spiegel) van > 5 maal de ULN, moeten ezetimibe, een eventuele statine en eventuele andere middelen waarvan bekend is dat ze in verband worden gebracht met een verhoogd risico op rabdomyolyse die de patiënt gelijktijdig gebruikt, direct worden gestaakt. Alle patiënten bij wie een behandeling wordt ingesteld, moeten worden geïnformeerd over het risico op myopathie en moeten worden geïnstrueerd alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden (zie rubriek 4.8).

Creatinekinasemetingen

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 resultaten kan beïnvloeden.

Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant is toegenomen (> 5 x ULN) dient binnen 5-7 dagen een bevestigende test te worden uitgevoerd. Als de herhaalde test een uitgangswaarde van de CK > 5 x ULN bevestigt, dient de behandeling niet te worden gestart.

Vóór de behandeling

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs dient, evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers, met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren zijn onder meer:

- nierinsufficiëntie;
- hypothyreoïdie;
- persoonlijke of familieanamnese met erfelijke spierziekten;
- musculaire toxiciteit met een andere HMG-CoA-reductaseremmer of fibraat in de anamnese;
- alcoholmisbruik;
- leeftijd boven de 70 jaar;
- situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden (zie rubriek 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 mogelijke voordeel. Klinische controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant is toegenomen (> 5 x 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-spiegel duidelijk is verhoogd (> 5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs bij een CK-spiegel ≤ 5 x ULN) dient de behandeling te worden gestaakt. Routinematige controle van CK-spiegel is bij asymptomatische patiënten niet aangewezen.

Zeer zelden is er immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gemeld tijdens of na de behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door

proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatinekinasespiegels, welke ondanks het staken van de statinetherapie aanhouden.

In klinische onderzoeken 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 op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gegeven met sommige HMG-CoA-reductaseremmers. Om deze reden wordt de combinatie van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs met gemfibrozil niet geadviseerd. Het voordeel van verdere veranderingen van de lipidenwaarden door een gecombineerd gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs en fibraten of niacine dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van zulke combinaties. Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs met de 40 mg dosis rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die 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).

Interstitiële longziekte

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

Diabetes mellitus

Er zijn gegevens die er op duiden dat statines als klasse, het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes in de toekomst 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 triglyceridenwaarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen. In het JUPITER-onderzoek was de gerapporteerde totale 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.

Ras

Farmacokinetische onderzoeken met rosuvastatine bij Aziatische personen laten een toegenomen blootstelling zien in vergelijking met blanke personen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe + rosuvastatine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld, daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen bij deze leeftijdsgroep.

Leverziekte en alcohol

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

Ciclosporine: zie rubriek 4.3 en 4.5.

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 het gebruik van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs bij hiv-patiënten die proteaseremmers krijgen, alsmede naar de mogelijk verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine 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 rubriek 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 AltheraLabs en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet deze therapie worden stopgezet (zie rubriek 4.5 en 4.8).

De 40 mg-dosis rosuvastatine is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3, 4.5 en 4.8).

Fusidinezuur

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van een 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 AltheraLabs en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Anticoagulantia

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties

Ciclosporine: Gedurende gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine werden gemiddeld 7 maal hogere AUC-waarden voor rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie tabel 1).

Gelijktijdige toediening beïnvloedde de plasmaconcentraties van ciclosporine niet.

Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

In een onderzoek na niertransplantatie bij 8 patiënten met een creatinineklaring > 50 ml/min bij een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een eenmalige dosis ezetimibe van 10 mg in een toename met een factor 3,4 (bereik 2,3- tot 7,9-voud) van de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe in vergelijking met een gezonde controlepopulatie, die alleen ezetimibe kreeg, uit een ander onderzoek (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met 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 onderzoek in twee periodes bij 12 gezonde proefpersonen leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een eenmalige dosis ciclosporine van 100 mg op dag 7 tot een gemiddelde toename van 15% van de AUC van ciclosporine (bereik 10% afname tot 51% toename) vergeleken met een eenmalige dosis ciclosporine van 100 mg alleen. Een gecontroleerd onderzoek naar het effect van gelijktijdig toegediend ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine bij niertransplantatiepatiënten is niet verricht.

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

Niet-aanbevolen combinaties

Proteaseremmers: Hoewel het exacte mechanisme van interactie niet bekend is, kan gelijktijdig gebruik van proteaseremmers de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie tabel 1). In een farmacokinetisch onderzoek ging bijvoorbeeld gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) aan gezonde vrijwilligers gepaard met een ongeveer drie- en zevenvoudige toename 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 rubriek 4.2, 4.4 en tabel 1 in 4.5).

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Het starten van de behandeling of indien nodig aanpassen van de dosis mag alleen worden gedaan met de monoccomponenten. Nadat de correcte dosering is vastgesteld is overschakeling naar de vaste-dosiscombinatie met de correcte sterkte mogelijk.

Transporteiwitremmers: Rosuvastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, inclusief de *hepatic uptake transporter* OATP1B1 en effluxtransporter BCRP. Gelijktijdige toediening van Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs en geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van rosuvastatine en een verhoogd risico op myopathie (zie rubriek 4.2, 4.4 en tabel 1 in 4.5).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende 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 fenofibraat of gemfibrozil gaf een matige verhoging van de totale ezetimibeconcentraties (respectievelijk ongeveer 1,5 en 1,7 maal).

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

Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doses niacine (nicotinezuur) (> of gelijk aan 1 g/dag) verhogen het risico op myopathie wanneer ze gelijktijdig worden gegeven met HMG-CoA-reductaseremmers, waarschijnlijk omdat ze myopathie kunnen veroorzaken wanneer ze alleen worden gegeven. De 40 mg-dosis (van rosuvastatine) is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.4). Deze patiënten moeten ook starten met de dosis van 5 mg.

Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe krijgen, moeten artsen bedacht zijn op het mogelijke risico op cholelithiase en galblaasaandoeningen (zie rubriek 4.4 en 4.8). Als cholelithiase vermoed wordt bij een patiënt die ezetimibe en fenofibraat krijgt, is galblaasonderzoek aangewezen en moet deze therapie worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet onderzocht. Fibraten kunnen de excretie van cholesterol in de gal verhogen, wat leidt tot cholelithiase. In dieronderzoeken 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 rhabdomyolyse, 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 rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

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

Andere interacties

Antacida: Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en een antacidasuspensie die aluminium- en magnesiumhydroxide bevatte, leidde tot een afname van de plasmaconcentratie van rosuvastatine van 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 bij rosuvastatine tot een afname van de AUC_{0-t} met 20% en een daling van de C_{max} met 30%. Deze interactie zou veroorzaakt kunnen worden door de toename van de darmmotiliteit door erytromycine.

Cytochroom P450-enzymen: Uit resultaten uit *in-vitro*- en *in-vivo*-onderzoeken is gebleken 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 (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4) of ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

In preklinische onderzoeken 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 ander 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 onderzoek bij 12 gezonde volwassen mannen geen effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Er zijn echter postmarketingmeldingen geweest van een verhoogde International Normalised Ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe aan warfarine of fluindion werd toegevoegd. Als Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs wordt toegevoegd aan warfarine, een ander coumarine-anticoagulans of fluindion, moet de INR afdoende worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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

Orale anticonceptiva/hormoonsubstitutie therapie (HST): Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot een toename 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 proefpersonen die gelijktijdig rosuvastatine en HST gebruiken. Daarom kan een

gelijksoortig effect niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is bij vrouwen deze combinatie echter veel gebruikt en werd deze goed verdragen.

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

Colestyramine: Gelijktijdige toediening met colestyramine verkleinde de gemiddelde oppervlakte onder de curve (AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibeglucuronide) met ongeveer 55%. Deze interactie kan de versterking van de verlaging van 'low-density' lipoproteïne cholesterol (LDL-C) 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.

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

In klinische interactieonderzoeken 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 dosering van rosuvastatine vereisen (zie ook de tabel hieronder): Wanneer het noodzakelijk is om rosuvastatine gelijktijdig toe te dienen met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, dient de dosering van rosuvastatine te worden aangepast. Wanneer de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer een tweevoud of hoger is, wordt gestart met een eenmaaldaagse dosis rosuvastatine van 5 mg. De maximale dagelijkse dosering dient dusdanig te worden aangepast dat 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 interagerende geneesmiddelen. Bijvoorbeeld een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename) en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige toename). Als wordt waargenomen dat een geneesmiddel de AUC van rosuvastatine minder dan 2 maal vergroot, hoeft de startdosering niet te worden verlaagd, maar is voorzichtigheid geboden als de dosis rosuvastatine wordt verhoogd naar meer dan 20 mg.

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; in volgorde van afnemende mate) uit gepubliceerde klinische onderzoeken

2-voudige of meer dan 2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in de AUC van rosuvastatine*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg tot 200 mg b.d.d., 6 maanden	10 mg d.d., 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg b.d.d., 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg, d.d., 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-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 ↑
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 ↑
Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg b.d.d., 17 dagen	20 mg d.d., 7 dagen	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Minder dan 2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in de AUC van rosuvastatine*
Gemfibrozil 600 mg b.d.d., 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Eltrombopag 75 mg d.d., 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
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 ↑**
Afname van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	Dosisschema rosuvastatine	Verandering in de AUC van rosuvastatine*
Erytromycine 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% ↓
<p>*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 '↑', een afname is weergegeven als '↓'.</p> <p>**Verschillende interactieonderzoeken zijn uitgevoerd met verschillende doseringen van rosuvastatine, in deze tabel is de meest significante ratio weergegeven.</p> <p>AUC = oppervlakte onder de curve (<i>area under curve</i>); d.d. = eenmaal daags; b.d.d. = tweemaal daags; t.d.d. = driemaal daags; q.d.d. = viermaal daags</p>		

Het volgende geneesmiddel/de volgende combinaties had/hadden geen klinisch significant effect op de AUC-ratio van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening:

Aleglitazar 0,3 mg 7 dagen toediening; fenofibraat 67 mg 7 dagen toediening t.d.d.; fluconazol 200 mg 11 dagen toediening d.d.; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen toediening b.d.d.; ketoconazol 200 mg 7 dagen toediening b.d.d.; rifampicine 450 mg 7 dagen toediening d.d.; silymarine 140 mg 5 dagen toediening t.d.d..

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten passende anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Rosuvastatine:

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

Ezetimibe:

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap.

In dieronderzoeken naar het gebruik van ezetimibe als monotherapie zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, embryo-foetale 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 van rosuvastatine in de moedermelk (zie rubriek 4.3).

Ezetimibe:

In onderzoeken 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 onderzoeken beschikbaar over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij mensen. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten; bij rosuvastatine in hogere doses werd testiculaire toxiciteit waargenomen bij apen en honden zien (zie rubriek 5.3).

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

Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen onderzoeken 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 echter rekening te houden met duizeligheid die tijdens de behandeling kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van rosuvastatine zijn over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. Minder dan 4% van de patiënten die behandeld werden met rosuvastatine in gecontroleerde klinische onderzoeken, stopte met het onderzoek vanwege bijwerkingen.

In tot 112 weken durende klinische onderzoeken werd ezetimibe 10 mg/dag alleen aan 2.396 patiënten of samen met een statine aan 11.308 patiënten toegediend, of met fenofibraat aan 185 patiënten. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van 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 1.200 patiënten de combinatie rosuvastatine en ezetimibe in klinische onderzoeken. 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, wat betreft bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan echter niet uitgesloten worden (zie rubriek 5.2).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen zijn gerangschikt conform de volgende frequenties: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocytopenie ²		trombocytopenie ⁵
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem ²		overgevoeligheid (inclusief rash, 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 insomnie en nachtmerries) ² , duizeligheid ⁵ , paresthesie ⁵ , myasthenia gravis
Oogaandoeningen					oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen		opvlieger ³ , hypertensie ³			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		hoesten ³			hoesten ² , dyspneu ^{2,5}
Maagdarmstelselaandoeningen	constipatie ² , nausea ² , buikpijn ^{2,3} , diarree ³ , flatulentie ³	dyspepsie ³ , gastro-oesofageale refluxziekte ³ , nausea ³ , droge mond ⁴ , gastritis	pancreatitis ²		diarree ² , pancreatitis ⁵ , constipatie ⁵
Lever- en galaandoeningen			levertransaminases verhoogd ²	geelzucht ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , cholelithiasis ⁵ , cholecystitis ⁵

Huid- en onderhuidaandoeningen		pruritus ^{2,4} , rash ^{2,4} , urticaria ^{2,4}			Stevens-Johnson-syndroom ² , erythema multiforme ⁵ , geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie ^{2,4}	artralgie ³ , spierspasmen ³ , nekpijn ³ , rugpijn ⁴ , spierzwakte ⁴ , pijn in extremiteit ⁴	myopathie (inclusief myositis) ² , rabdomyolyse ² , lupusachtig syndroom ² , spierscheur ²	artralgie ²	immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie ² , peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur ² , artralgie ⁵ , myalgie ⁵ , myopathie/rabdomyolyse ⁵ (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen				hematurie ²	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie ²	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie ² , vermoeidheid ³	borstkaspijn ³ , pijn ³ , asthenie ⁴ ; oedeem perifeer ⁴			oedeem ² , asthenie ⁵
Onderzoeken	ALAT en/of ASAT verhoogd ⁴	ALAT en/of ASAT verhoogd ³ , bloed-CPK verhoogd ³ , gamma-glutamyltransferase verhoogd ³ , leverfunctietest abnormaal ³			

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

² Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op data van klinische onderzoeken en uitgebreide postmarketingervaring.

³ Ezetimibe als monotherapie. Bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ezetimibe (N=2.396) en met een hogere incidentie dan placebo (N=1.159).

⁴ Ezetimibe gelijktijdig toegediend met een statine. Bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die ezetimibe gelijktijdig toegediend kregen met een statine (N=11.308) en met een hogere incidentie dan statine alleen (N=9.361).

⁵ Aanvullende bijwerkingen van ezetimibe, gemeld in de postmarketingervaring. Omdat deze bijwerkingen van spontane meldingen afkomstig zijn, zijn hun echte frequenties niet bekend en kunnen ze niet worden geschat.

Evenals bij andere HMG-CoA-reductaseremmers lijkt de incidentie 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' naar '+' werd waargenomen met een dosering van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt de proteïnurie spontaan bij voortzetting van de behandeling. Beoordeling van de tot nu toe beschikbare data uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring 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 onderzoeken tonen aan dat het voorkomen hiervan laag is.

Effecten op skeletspieren: Effecten op skeletspieren zoals myalgie, myopathie (inclusief myositis) en in zeldzame gevallen rabdomyolyse, met en zonder acuut nierfalen, zijn gemeld 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 waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruiken; de meerderheid van de gevallen was 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 die rosuvastatine gebruikten 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 rabdomyolyse, ernstige nierproblemen en ernstige leverproblemen (voornamelijk bestaand uit verhoogde levertransaminases) is hoger bij de dosering met 40 mg rosuvastatine.

Laboratoriumwaarden

In gecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen van de serumtransaminases (ALAT en/of ASAT ≥ 3 x ULN, opeenvolgend) voor ezetimibe (0,5%) ongeveer gelijk aan placebo (0,3%). In onderzoeken 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 gepaard met cholestase en keerden na stopzetting of bij voortzetting van de behandeling terug naar de baseline (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken werd een CPK > 10 x ULN gemeld voor 4 van de 1.674 (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 controlegroep (placebo of alleen statine) werd er geen toename van myopathie of rabdomyolyse gezien (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Rosuvastatine: In een 52 weken durend klinisch onderzoek bij kinderen en adolescenten werden verhogingen in creatinekinase > 10 x ULN en spiersymptomen, na sport of verhoogde lichamelijke

inspanning, vaker waargenomen dan bij volwassenen. In andere opzichten bleek het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Ezetimibe:

Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)

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

In een apart onderzoek bij adolescenten (10 tot 17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n=248) werden verhogingen van ALAT en/of ASAT ($\geq 3 \times$ ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de patiënten die ezetimibe/simvastatine kregen, vergeleken met 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine alleen; deze getallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van het CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gemeld. Deze onderzoeken 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 onderzoeken 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 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden. Enkele gevallen van overdosering met ezetimibe zijn gemeld; de meeste hiervan gingen niet gepaard met bijwerkingen. De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidemodificerende middelen.

ATC-code: C10BA06

Rosuvastatine

Werkingsmechanisme

Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A omzet in mevalonaat, 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 tabel 1). Rosuvastatine verlaagt ook de ratio's LDL-C/HDL-C-, totaal C/HDL-C-, non-HDL-C/HDL-C- en ApoB/ApoA-I.

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

(gemiddelde gecorrigeerde procentuele 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 behandeling wordt therapeutisch effect behaald. Binnen 2 weken wordt 90% van de maximale respons bereikt. Binnen 4 weken wordt meestal de maximale respons bereikt en deze 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 sequestranten [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 fytoosterolen.

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 durend klinisch onderzoek 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 onderzoeken 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.

In epidemiologische onderzoeken is vastgesteld dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit een evenredig verband vertonen met de concentratie totaal cholesterol en LDL-cholesterol en een omgekeerd evenredig verband met de concentratie HDL-cholesterol. Toediening van ezetimibe met een statine is effectief bij het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van voorvallen van ACS.

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine-ezetimibe

Klinische werkzaamheid

In een 6 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek 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, het LDL-cholesterol met 21% verlaagde. Daarentegen zorgde een verdubbeling van rosuvastatine naar 10 mg of 20 mg voor een daling van het LDL-cholesterol met 5,7% (verschil tussen de groepen van 15,2%; $p < 0,001$). Individueel reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg het LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg (12,3% verschil, $p < 0,001$) en reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg het LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (17,5% verschil, $p < 0,001$).

Er werd een 6 weken durend gerandomiseerd onderzoek opgezet 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 lipidenprofiel bij deze hoogrisicopopulatie.

In een gerandomiseerd, 12 weken durend open-label onderzoek werd het niveau van LDL-reductie onderzocht 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 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 het LDL-cholesterol met 63,5%, in vergelijking met een daling van 57,4% bij de combinatie met hoge dosis simvastatine ($p < 0,001$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van een verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Combinatiebehandeling van rosuvastatine en ezetimibe

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 orale toediening 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-cholesterol. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Ongeveer 90% van rosuvastatine is gebonden aan plasma-eiwitten, met name aan albumine.

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt voor een klein deel (ongeveer 10%) gemetaboliseerd. Metabolisme-onderzoeken *in vitro* met humane hepatocyten duiden erop dat rosuvastatine een slecht substraat is voor cytochroom P450-gemedieerd metabolisme. CYP2C9 was 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-desmethylmetabooliet 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 dosis 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 plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd 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 meerdere dagelijkse doses.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Er was 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 'Pediatrie patiënten' hieronder).

Ras: Bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filippijnse, Vietnamese en Koreaanse) wordt in farmacokinetische onderzoeken een ongeveer 2-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} gezien in vergelijking met Kaukasische patiënten. Bij Aziatisch-Indiase patiënten wordt een ongeveer 1,3-voudige toename van de mediane AUC en C_{max} gezien.

Een farmacokinetische populatieanalyse wijst niet op klinische relevante verschillen in de farmacokinetiek tussen Kaukasische en negroïde bevolkingsgroepen.

Nierinsufficiëntie: In een onderzoek bij patiënten met verschillende gradaties van nierinsufficiëntie had milde tot matige nierinsufficiëntie geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethylmetaboliet. Proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie ($CrCl < 30$ ml/min) hadden echter een 3-voudige toename van de plasmaconcentratie en een 9-voudige toename van de N-desmethylmetabolietconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij proefpersonen die hemodialyse ondergaan was de plasmaconcentratie van rosuvastatine bij steady-state ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

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

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

Genetische polymorfismen: De dispositie van HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, heeft te maken met de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Bij patiënten met genetische polymorfismen van SLCO1B1 (AOTP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) bestaat een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfie van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA is in verband gebracht met een grotere blootstelling (AUC) aan rosuvastatine ten opzichte van genotypen met SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.421CC. Dit specifieke genotype is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze types polymorfismen bezitten wordt een lagere dagelijkse dosering Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs aanbevolen.

Pediatrie patiënten:

In twee onderzoeken naar de farmacokinetiek van rosuvastatine (gegeven als tabletten) bij pediatrische patiënten (10-17 jaar of 6-17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (in totaal 214 patiënten) is aangetoond dat de blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar is met of lager is dan de blootstelling bij volwassen patiënten. De blootstelling aan rosuvastatine 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 2 maal hoger bij ouderen (≥ 65 jaar) dan bij jongeren (18 tot 45 jaar). De verlaging van LDL-cholesterol en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar voor ouderen en jongeren die met ezetimibe worden behandeld. 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 verlaging van LDL-cholesterol 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 $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), 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 nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Daarnaast was er een patiënt in dit onderzoek (na niertransplantatie en die meerdere geneesmiddelen kreeg, waaronder ciclosporine) bij wie de blootstelling aan totaal ezetimibe 12 maal hoger was.

Leverinsufficiëntie: Na een eenmalige dosis 10 mg ezetimibe was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score 5 of 6) ongeveer 1,7 maal hoger dan bij gezonde proefpersonen. Bij een onderzoek van 14 dagen met meervoudige doseringen (10 mg/dag) bij patiënten met 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 milde leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Omdat de effecten van een verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige

leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9) niet bekend zijn, wordt Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken 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 onderzoeken 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 2.000 maal de AUC-waarde voor de actieve metaboliëten).

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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Specifieke testen naar de effecten op hERG zijn niet beoordeeld. De volgende bijwerkingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken, maar werden wel waargenomen bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus: in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden histopathologische veranderingen waargenomen in de lever van muizen en ratten, waarschijnlijk als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine. Bij honden, maar niet bij apen, werden in mindere mate effecten op de galblaas waargenomen. Bij hogere doseringen werd 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 dieronderzoeken naar de chronische toxiciteit van ezetimibe werden geen doelorganen voor toxische effecten vastgesteld. Bij honden die vier weken lang werden behandeld met ezetimibe ($\geq 0,03$ mg/kg/dag), steeg de cholesterolconcentratie in de gal met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek 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 vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten. Het bleek bij ratten of konijnen niet teratogeen te zijn en had ook geen effect op de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe in meervoudige doseringen van 1.000 mg/kg/dag passeerde bij drachtige ratten en konijnen de placentabariëre. De toediening van ezetimibe samen met lovastatine leidde tot embryoletale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatineerd maïszetmeel
Microkristallijne cellulose

Meglumine
Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Crospovidon
Colloïdaal watervrij silicium
Natriumstearylfumaraat
Mannitol (E421)
Butylhydroxyanisol
Natriumlaurylsulfaat
Croscarmellose-natrium
Povidon
Rood ijzeroxide
Magnesiumstearaat
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide
Macrogol
Rood ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Al/PVC//Al blisterverpakking met 10, 30, 60, 90 of 100 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

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park
Feltrim Road
Swords
Co. Dublin K67 T868
Ierland

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

RVG 132461 Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 5 mg/10 mg filmomhulde tabletten

RVG 132463 Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten
RVG 132464 Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten
RVG 132465 Rosuvastatine/Ezetimibe AltheraLabs 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST