

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Horime 5 mg/10 mg potahované tablety
Horime 10 mg/10 mg potahované tablety
Horime 20 mg/10 mg potahované tablety
Horime 40 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Horime 5 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 5,2 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 5 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Horime 10 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,4 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 10 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Horime 20 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 20,8 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 20 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.
Horime 40 mg/10 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 41,6 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídá 40 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Horime 5 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (odpovídá 190,47 mg laktózy).
Horime 10 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (odpovídá 190,47 mg laktózy).
Horime 20 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 200,50 mg monohydrátu laktózy (odpovídá 190,47 mg laktózy).
Horime 40 mg/10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 205,54 mg monohydrátu laktózy (odpovídá 195,26 mg laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

5 mg/10 mg: Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 5“ na jedné straně.
10 mg/10 mg: Běžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 4“ na jedné straně.
20 mg/10 mg: Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 3“ na jedné straně.
40 mg/10 mg: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 10 mm s vyraženým „EL 2“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Horime je indikován jako přídatný prostředek k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve stejných dávkách jako ve fixní dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Horime je indikován k léčbě dospělých pacientů, u kterých je hypercholesterolemie náležitě léčena samostatně podávanými jednosložkovými přípravky ve stejných dávkách jako v doporučeném kombinovaném přípravku.

Pacient má držet vhodnou hypolipidemickou dietu, ve které má pokračovat i během léčby přípravkem Horime.

Doporučená denní dávka je jedna tableta příslušné síly s jídlem nebo bez jídla.

Horime není vhodný pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Současné podávání se sekvestranty žlučových kyselin

Horime se má užívat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Horime u dětí ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

Starší pacienti

U pacientů starších než 70 let je doporučena počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Tato kombinace není vhodná pro zahajovací terapii.

V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat dávkování.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená počáteční dávka 5 mg rosuvastatinu. Fixní dávková kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být použity jednosložkové přípravky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je podávání rosuvastatinu kontraindikováno pro všechny dávky (viz bod 4.3 a 5.2). Horime 40/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 až 6) není nutná úprava dávky. Léčba přípravkem Horime se nedoporučuje u pacientů se středně závažnou (Child-Pugh skóre 7 až 9) nebo těžkou (Child-Pugh skóre > 9) jaterní dysfunkcí (viz body 4.4 a 5.2.). Horime je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Rasa

U pacientů asijského původu byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu (viz body 4.4 a 5.2). Doporučená počáteční dávka rosuvastatinu u pacientů asijského původu je 5 mg. Fixní dávková kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být

použity jednosložkové přípravky. Horime 40 mg/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u těchto pacientů (viz body 4.3 a 5.2).

Genetické polymorfismy

Jsou známy specifické typy genetických polymorfismů, které mohou vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu (viz bod 5.2). U pacientů, u kterých je známo, že mají takové specifické typy polymorfismů, se doporučuje podávat nižší denní dávku přípravku Horime.

Dávkování u pacientů s predispozicí k myopatii

Doporučená počáteční dávka u pacientů s predispozicí k myopatii je 5 mg rosuvastatinu (viz bod 4.4). Fixní dávková kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. K zahájení léčby nebo úpravě dávky mají být použity jednosložkové přípravky. Horime 40 mg/10 mg potahované tablety jsou kontraindikovány u některých z těchto pacientů (viz body 4.3).

Současná léčba

Rosuvastatin je substrát různých transportních proteinů (např. OATP1B1 a BCRP). Riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, když je Horime podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace rosuvastatinu v důsledku interakcí s těmito transportními proteiny (např. cyklosporinem a některými inhibitory proteázy včetně kombinací ritonaviru s atazanavirem, lopinavirem a/nebo tipranavirem, viz body 4.4 a 4.5).

Pokud je to možné, má být zvážena alternativní medikace a v případě nutnosti je třeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem Horime. V situacích, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Horime nezbytné, je nutné pečlivě zvážit úpravu dávkování rosuvastatinu a poměr přínosu a rizika současné léčby (viz bod 4.5).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Horime by se měl užívat jednou denně ve stejnou denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou.

4.3 Kontraindikace

Horime je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky (rosuvastatinum, ezetimibum) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- u pacientů s aktivním onemocněním jater, včetně přetrvávající nevysvětlené zvýšené koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN);
- po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření;
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min);
- u pacientů s myopatií;
- u pacientů, kteří souběžně užívají kombinaci sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5);
- u pacientů, kteří užívají současně cyklosporin.

Horime 40 mg/10 mg potahované tablety je kontraindikován u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří:

- středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min),
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch,
- předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, nebo fibrátů
- nadměrné požívání alkoholu,
- stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu,
- asijský původ,
- současné užívání fibrátů.

(Viz body 4.4, 4.5 a 5.2)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na kosterní svalstvo

Při podávání rosuvastatinu ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách nad 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza.

Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Nicméně rhabdomyolýza byla hlášena velmi vzácně při podávání ezetimibu v monoterapii a také při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy. Existuje-li podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je potvrzena hladinou kreatinkinázy, musí být současná léčba ezetimibem, jakýmkoliv statinem a kteroukoliv látkou, o níž je známo, že je spojena se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy, okamžitě přerušena. Všechny pacienty zahajující léčbu je třeba poučit o riziku myopatie, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost (viz bod 4.8).

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Horime musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Účinky na játra

V kontrolovaných studiích u pacientů léčených současně ezetimibem a statinem bylo pozorováno následné zvýšení hladiny transamináz (≥ 3 násobek horní hranice normy [ULN]).

Doporučuje se provést testy jaterních funkcí před zahájením léčby a 3 měsíce po zahájení léčby rosuvastatinem. Je-li hladina sérových transamináz větší než trojnásobek horní hranice normy, je třeba léčbu rosuvastatinem ukončit nebo snížit dávku. U pacientů se sekundární hypercholesterolemií způsobenou hypotyreózou nebo nefrotickým syndromem je třeba před zahájením léčby přípravkem Horime nejprve léčit základní onemocnění. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater přípravek Horime nedoporučuje (viz bod 5.2).

Účinky na ledviny

Proteinurie zjištěná pomocí diagnostických proužků, která je většinou tubulárního původu, byla pozorována u pacientů léčených vyššími dávkami rosuvastatinu, zejména dávkou 40 mg, a byla ve většině případů přechodná nebo intermitentní. Bylo prokázáno, že proteinurie není prediktivní pro akutní nebo progresivní onemocnění ledvin (viz bod 4.8).

Četnost hlášených závažných renálních příhod po uvedení přípravku na trh je vyšší při dávce 40 mg. U pacientů léčených dávkou 40 mg je třeba zvážit sledování funkce ledvin (nejméně každé 3 měsíce).

Stanovení kreatinkinázy

Kreatinkináza (CK) se nemá měřit po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení CK, která může narušovat interpretaci výsledku.

Pokud jsou hladiny CK významně zvýšené na začátku ($> 5x$ ULN), je třeba během 5 až 7 dnů provést opakovaný test. Pokud opakovaný test potvrdí, že výchozí CK $> 5x$ ULN, léčba se nemá zahajovat.

Před léčbou

Horime, podobně jako jiné inhibitory reduktázy HMG-CoA, by se měl předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro myopatii/rhabdomyolýzu. Mezi tyto faktory patří:

- porucha funkce ledvin
- hypotyreóza
- osobní nebo rodinná anamnéza hereditárních svalových onemocnění
- předcházející anamnéza svalové toxicity u jiného inhibitoru reduktázy HMG-CoA nebo fibrátu
- nadměrné užívání alkoholu
- věk nad 70 let
- situace, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin (viz bod 5.2)

- současné užívání fibrátů.

U těchto pacientů je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se jejich klinické monitorování. Jestliže jsou hodnoty CK před zahájením léčby významně zvýšené ($>5x$ ULN), léčba se nemá zahajovat.

V průběhu léčby

Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu kreatinkinázy. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny kreatinkinázy ($>5x$ ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK $\leq 5x$ ULN), je třeba léčbu přerušit. U asymptomatických pacientů není potřeba pravidelně sledovat hodnoty kreatinkinázy. Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po přerušení léčby statiny, včetně rosuvastatinu. IMNM je klinicky charakterizovaná proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává bez ohledu na přerušení léčby statiny.

V klinickém hodnocení rosuvastatinu na malém počtu pacientů nebylo v kombinaci s jinou léčbou prokázáno zesílení nežádoucích účinků na kosterní svalstvo. Avšak u pacientů, kteří užívali jiné inhibitory HMG-CoA reductázy spolu s deriváty kyseliny fibrové včetně gemfibrozilu, s cyklosporinem, kyselinou nikotinovou, azolovými antimykotiky, inhibitory proteáz a makrolidovými antibiotiky, byl pozorován zvýšený výskyt myositidy a myopatií. Gemfibrozil zvyšuje riziko myopatie, jestliže se podává současně s některými inhibitory HMG-CoA reductázy. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Horime a gemfibrozilu. Přínos další úpravy hladin lipidů současným podáváním přípravku Horime a fibrátů nebo niacinu je třeba pečlivě zvážit s ohledem na možná rizika takových kombinací.

Horime se nesmí podávat pacientům s akutním závažným onemocněním s podezřením na myopatii a pacientům v akutním závažném stavu, který může predisponovat ke vzniku renální nedostatečnosti v důsledku rhabdomyolýzy (např. sepse, hypotenze, velké chirurgické zákroky, trauma, závažné metabolické, endokrinní a elektrolytové poruchy nebo nekontrolované křeče).

Kyselina fusidová

Přípravek Horime se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dnů po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Horime a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Rasa

Výsledky farmakokinetických studií rosuvastatinu ukazují zvýšenou expozici u asijské populace ve srovnání s příslušníky bělošské populace (viz body 4.2 a 5.2).

Inhibitory proteáz

U subjektů, kterým byl podáván rosuvastatin současně s různými inhibitory proteáz v kombinaci s ritonavirem, byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu. Vždy je třeba zvážit jak prospěch z léčby přípravkem Horime na snížení hladiny lipidů u HIV pacientů, kterým jsou podávány inhibitory proteáz, tak riziko zvýšených plazmatických koncentrací rosuvastatinu při zahájení léčby a zvyšování dávky rosuvastatinu u pacientů léčených inhibitory proteáz. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky přípravku Horime (viz body 4.2 a 4.5).

Intersticiální plicní onemocnění

Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění byly hlášeny při užívání některých statinů, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Konkrétní příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únavu, ztrátu tělesné hmotnosti a horečku). Pokud je u pacienta podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, terapie statiny musí být ukončena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti s rizikem pro vznik diabetu (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) by měli být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Ve studii JUPITER byla hlášena celková frekvence výskytu diabetu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů s hodnotami glykémie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l.

Závažné kožní nežádoucí účinky

U rosuvastatinu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí a mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující výskyt této reakce, je nutné podávání přípravku Horime okamžitě přerušit a zvážit alternativní léčbu.

Pokud se u pacienta při užívání přípravku Horime rozvinula závažná reakce jako SJS nebo DRESS, nesmí se u tohoto pacienta léčba přípravkem Horime již nikdy znovu zahajovat.

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyla stanovena.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím přípravek Horime a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Horime přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Viz body 4.3 a 4.5.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Horime u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje.

Onemocnění jater a alkohol

Horime by měl být používán s opatrností u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Laktóza

Horime obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace

Cyklosporin: Současné podávání rosuvastatinu a cyklosporinu vedlo v průměru k sedminásobnému zvýšení hodnot AUC rosuvastatinu ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz bod 4.3). Současné

podávání rosuvastatinu a cyklosporinu nemělo vliv na plazmatické koncentrace cyklosporinu.

Horime je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem (viz bod 4.3).

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří užívali stabilní dávku cyklosporinu, vedlo podání jedné dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (2,3 až 7,9násobnému) zvýšení průměrné hodnoty AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n=17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními subjekty, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, provedené na 12 zdravých jedincích, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení plochy cyklosporinu pod křivkou (AUC), (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena.

Gemfibrozil a jiné léčivé přípravky pro snižování hladiny lipidů: Dávka 40 mg rosuvastatinu je kontraindikována při současném užívání fibrátu (viz body 4.3 a 4.4).

Nedoporučované kombinace

Inhibitory proteáz: Současné užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz může značně zvýšit expozici rosuvastatinu, i když je přesný mechanismus interakce neznámý (viz bod 4.5, Tabulka). Například ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky se současným užíváním 10 mg rosuvastatinu a kombinovaného přípravku dvou inhibitorů proteáz (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) projevilo zvýšením hodnot AUC rosuvastatinu přibližně třikrát a C_{max} přibližně sedmkrát. Současné podávání rosuvastatinu a některých inhibitorů proteáz je možné pouze po pečlivém zvážení úpravy dávky rosuvastatinu na základě očekávaného zvýšení expozice rosuvastatinu (viz body 4.2, 4.4 a 4.5, Tabulka). Tato kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Inhibitory transportních proteinů: Rosuvastatin je substrátem pro některé transportní proteiny včetně hepatálního absorpčního proteinu OATP1B1 a efluxního transportéru BCRP. Souběžné podávání přípravku Horime s léčivými přípravky, které inhibují tyto transportní proteiny, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím rosuvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie (viz body 4.2, 4.4 a 4.5, Tabulka).

Gemfibrozil a jiné léčivé přípravky pro snižování hladiny lipidů: Současné užívání rosuvastatinu a gemfibrozilu vedlo ke zvýšení hodnot C_{max} a AUC rosuvastatinu na dvojnásobek (viz bod 4.4). Na základě údajů ze specifických studií interakcí se neočekává žádná farmakokineticky relevantní interakce s fenofibrátem, avšak některá farmakodynamická interakce se vyskytnout může.

Gemfibrozil, fenofibrát, ostatní fibráty a dávky niacinu (kyseliny nikotinové) snižující hladiny lipidů (≥ 1 g/den) zvyšují riziko myopatie při současném podávání s inhibitory HMG-CoA reductázy pravděpodobně proto, že mohou vyvolávat myopatii, jsou-li podávány samostatně.

U pacientů užívajících fenofibráty a ezetimib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8). Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím ezetimib a fenofibráty indikuje vyšetření žlučníku a léčba by měla být přerušena (viz bod 4.8). Současné užívání s fenofibrátem mírně zvýšilo celkovou koncentraci ezetimibu přibližně 1,5krát a s gemfibrozilem 1,7krát. Současné užívání ezetimibu s jinými fibráty nebylo zkoumáno. Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluče, což vede ke vzniku cholelitiázy. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladinu cholesterolu ve žlučnickové žluči, ale ne u všech druhů zvířat (viz bod 5.3). Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba rosuvastatinem. Viz také bod 4.4.

Jiné interakce

Antacida: Současné podávání rosuvastatinu a suspenze antacid s obsahem hydroxidu hlinitého a hydroxidu hořečnatého vedlo k poklesu plazmatických koncentrací rosuvastatinu asi o 50 %. Tento vliv byl menší, pokud se antacidum podalo 2 hodiny po podání rosuvastatinu. Klinický význam této interakce nebyl zkoumán.

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale nemělo žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená rychlost absorpce není považován za klinicky významnou.

Erythromycin: Současné podávání rosuvastatinu a erythromycinu vedlo k 20% snížení hodnoty AUC_{0-t} a 30% snížení hodnoty C_{max} rosuvastatinu. Tato interakce může být způsobena zvýšením hybnosti střev vyvolané erythromycinem.

Enzymy cytochromu P450: Výsledky studií in vitro a in vivo ukázaly, že rosuvastatin není ani inhibítorem, ani induktorem izoenzymů cytochromu P450. Kromě toho je rosuvastatin slabým substrátem pro tyto izoenzymy. Lékové interakce v souvislosti s metabolismem zprostředkovaným cytochromem P450 se proto neočekávají. Mezi rosuvastatinem a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 a CYP3A4) nebo ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 a CYP3A4) nebyly pozorovány žádné interakce. V předklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antagonisté vitamínu K: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy může zahájení léčby či zvýšení dávky rosuvastatinu u pacientů současně léčených antagonisty vitamínu K (např. warfarin nebo jiné kumarinové antikoagulanty) vést ke zvýšení protrombinového času (INR). Přerušeni léčby rosuvastatinem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Za těchto okolností je vhodná odpovídající kontrola INR.

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii u dvanácti zdravých dospělých mužů. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšeného protrombinového času (INR) u pacientů, kteří měli ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. Pokud se přípravek Horime přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR), (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva/substituční hormonální léčba: Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení hodnot AUC ethinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. U pacientek užívajících současně rosuvastatin a substituční hormonální léčbu nejsou dostupné farmakokinetické údaje, a proto se nedá vyloučit, že může dojít k podobnému efektu. Tato kombinace se však podávala velkému počtu žen v klinických studiích a byla dobře tolerována.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib žádný vliv na farmakokinetiku perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel).

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Statiny: Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Tikagrelor: Tikagrelor může způsobit renální insuficienci a může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, čímž se zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo současné

podávání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení renálních funkcí, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze. Při současném užívání tikagreloru a rosuvastatinu se doporučuje kontrola funkce ledvin a CPK.

Jiné léčivé přípravky: Na základě údajů získaných ze specifických interakčních studií se neočekává žádná klinicky významná interakce mezi rosuvastatinem a digoxinem.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu.

Cimetidin, podávaný současně s ezetimibem, neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu (viz též Tabulka níže): Pokud je nutné podávat rosuvastatin současně s jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že zvyšují expozici rosuvastatinu, musí být dávkování rosuvastatinu upraveno. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně dvojnásobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg jednou denně. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice rosuvastatinu nepřekročila expozici při podávání denní dávky rosuvastatinu 40 mg bez interagujících léčivých přípravků, např. rosuvastatin 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) a rosuvastatin 10 mg v kombinaci s atazanavirem/ritonavirem (3,1násobné zvýšení).

Vliv současně podávaných léčivých přípravků na expozici rosuvastatinu (AUC; v pořadí snižující se velikostí) z publikovaných klinických studií.

2násobné nebo více než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim Rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) OD po dobu 15 dnů	10 mg, jednorázově	7,4násobný ↑
Cyklosporin 75 mg – 200 mg BID, 6 měsíců	10 mg OD, 10 dnů	7,1násobný ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 dnů	5 mg, jednorázově	5,2násobný ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dnů	5 mg, jednorázově	3,8násobný ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dnů	10 mg, jednorázově	3,1násobný ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dnů	5 mg, jednorázově	2,6násobný ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dnů	10 mg, jednorázově	2,3násobný ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	5 mg OD, 7 dnů	2,2násobný ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dnů	20 mg OD, 7 dnů	2,1násobný ↑
Klopidogrel 300 mg iniciální dávka, pokračovací dávka 75 mg za 24 hodin	20 mg, jednorázově	2násobný ↑
Méně než 2násobné zvýšení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim Rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	1,9násobný ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	1,6násobný ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dnů	10 mg OD, 7 dnů	1,5násobný ↑

Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dnů	10 mg, jednorázově	1,4násobný ↑
Dronedarone 400 mg BID	Není známo	1,4násobný ↑
Itraconazole 200 mg OD, 5 dnů	10 mg, jednorázově	**1,4násobný ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dnů	10 mg, OD, 14 dnů	**1,2násobný ↑
Snížení AUC rosuvastatinu		
Dávkový režim interagujícího léčiva	Dávkový režim Rosuvastatinu	Změna AUC* rosuvastatinu
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	80 mg, jednorázově	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dnů	20 mg, jednorázově	47% ↓
<p>* Údaje uvedené jako x-násobek představují poměr mezi současným podáváním a samotným rosuvastatinem. Údaje uvedené jako % změna představují % rozdíl vzhledem k samotnému rosuvastatinu. Zvýšení je uvedeno jako „↑“, snížení jako „↓“.</p> <p>** Bylo provedeno několik interakčních studií s různými dávkami rosuvastatinu, tabulka ukazuje nejvýznamnější poměr. AUC = plocha pod křivkou; OD = jednou denně; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně</p>		

Následující léčivé přípravky/kombinace neměly klinicky významný účinek na poměr AUC rosuvastatinu při současném podávání:

Aleglitazar 0,3 mg po dobu 7 dnů; Fenofibrát 67 mg TID po dobu 7 dnů; Flukonazol 200 mg OD po dobu 11 dnů; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID po dobu 8 dnů; Ketokonazol 200 mg BID po dobu 7 dnů; Rifampicin 450 mg OD po dobu 7 dnů; Silymarin 140 mg TID po dobu 5 dnů.

Tato kombinace není vhodná pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Pediatrická populace

Interakční studie byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Horime je kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení.

Ženy v reprodukčním věku by měly používat vhodné antikoncepční metody.

Těhotenství

Rosuvastatin:

Vzhledem k tomu, že cholesterol a jiné látky biosyntézy cholesterolu jsou nenahraditelné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy převažuje nad výhodami léčby v průběhu těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly omezený vliv na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud pacientka otěhotní v průběhu užívání přípravku Horime, je nutné jeho podávání okamžitě přerušit.

Ezetimib:

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o užívání ezetimibu během těhotenství.

Studie se zvířaty zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii nepřinesly žádný důkaz přímých ani nepřímých škodlivých účinků na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Rosuvastatin:

Rosuvastatin se vylučuje do mléka potkanů. Neexistují údaje o vylučování rosuvastatinu do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3).

Ezetimib:

Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích ezetimibu na lidskou fertilitu. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Horime nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Studie hodnotící účinky rosuvastatinu a/nebo ezetimibu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se po dobu léčby může objevit závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány u rosuvastatinu, jsou obvykle mírné a přechodné. V kontrolovaných klinických studiích léčbu přerušilo pro nežádoucí účinky méně než 4 % pacientů léčených rosuvastatinem.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2396 pacientům, nebo spolu se statinem 11308 pacientům, nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků ezetimibu byla podobná jako u placebo. Podobně byla míra vysazení přípravku z důvodu nežádoucích účinků srovnatelná mezi ezetimibem a placebem.

Podle dostupných údajů z klinických studií užívalo 1200 pacientů rosuvastatin v kombinaci s ezetimibem. Jak bylo uvedeno v publikované literatuře, nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou kombinací rosuvastatinu s ezetimibem u pacientů s hypercholesterolemií jsou zvýšené jaterní transaminázy, zažívací potíže a bolesti svalů. Jedná se o známé nežádoucí účinky účinných látek. Nicméně pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem (viz bod 5.2)

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena podle následující konvence: časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie ²		trombocytopenie ⁵
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce včetně angioedému ²		hypersenzitivita včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému ⁵
Endokrinní poruchy	diabetes mellitus ^{1, 2}				
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu ³			
Psychiatrické Poruchy					deprese ^{2,5}
Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^{2,4} , závratě ²	parestézie ⁴		polyneuropatie ² , ztráta paměti ²	periferní neuropatie ² , poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) ² , závratě ⁵ , parestézie ⁵ , myasthenia gravis
Poruchy oka					oční forma myastenie
Cévní poruchy		návaly horka ³ ; hypertenze ³			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel ³			kašel ² , dyspnoe ^{2,5}

Gastrointestinální poruchy	zácpa ² , nauzea ² , bolest břicha ^{2,3} , průjem ³ , flatulence ³	dyspepsie ³ , gastroezofageální reflux ³ ; nauzea ³ , sucho v ústech ⁴ , gastritida ⁴	pankreatitida ²		průjem ² , pankreatitida ⁵ , zácpa ⁵
Poruchy jater a žlučových cest			zvýšení jaterních transamináz ²	žloutenka ² , hepatitida ²	hepatitida ⁵ , cholelitiáza ⁵ , cholecystitida ⁵
Poruchy kůže a podkožní tkáně		pruritus ^{2,4} , vyrážka ^{2,4} , kopřivka ^{2,4}			Stevens-Johnsonův syndrom ² , erythema multiforme ⁵ , léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	myalgie ^{2,4}	arthralgie ³ , svalové spasmy ³ , bolest krku ³ , bolest zad ⁴ , svalová slabost ⁴ , bolest končetin ⁴	myopatie (včetně myozitidy) ² , rhabdomyolýza ² , lupus-like syndrom, ruptura svalu	arthralgie ²	arthralgie ⁵ , imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie ² , poruchy šlach, někdy komplikované rupturou ² , myalgie ⁵ ; myopatie/ rhabdomyolýza ⁵ (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest				hamaturia ²	
Poruchy reprodukčního systému a prsu				gynekomastie ²	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie ² , únava ³	bolest na hrudi ³ , bolest ³ , astenie ⁴ , periferní edém ⁴			edém ² , astenie ⁵

Vyšetření	zvýšené ALT a/nebo AST ⁴	zvýšené ALT a/nebo AST ³ , zvýšení CPK v krvi ³ , zvýšení gammaglutamyltransferázy ³ , abnormální test jaterních funkcí ³			
------------------	-------------------------------------	--	--	--	--

¹ Frekvence výskytu bude u rosuvastatinu záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů

(glukosa nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

² Profil nežádoucích účinků u rosuvastatinu na základě údajů z klinických studií a rozsáhlého postmarketingového sledování.

³ Ezetimib v monoterapii. Nežádoucí účinky byly pozorované u pacientů léčených ezetimibem (n=2396) s vyšší incidencí než u placebo (n=1159)

⁴ Ezetimib podávaný současně se statinem. Nežádoucí účinky byly pozorované u pacientů léčených ezetimibem v kombinaci se statinem (n=11308) s vyšší incidencí než u samotného statinu (n=9361).

⁵ Další nežádoucí účinky ezetimibu, hlášené po uvedení na trh. Jelikož tyto nežádoucí účinky byly získány ze spontánního hlášení, jejich skutečná frekvence není známa a nelze ji ani odhadnout.

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy je výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku.

Účinky na ledviny: U pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin, byla při vyšetření moči pomocí diagnostických proužků zjištěna proteinurie, většinou tubulárního původu. Změna z negativního nálezu, resp. stopového množství bílkoviny na ++ či více křížů v určitém časovém období léčby byla pozorována u méně než 1 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 10 mg a 20 mg, a přibližně u 3 % pacientů, kterým byl podáván rosuvastatin 40 mg. Při podávání dávky 20 mg byl zjištěn malý vzestup proteinurie z negativního nálezu, resp. stopového množství na +. V průběhu pokračující léčby došlo ve většině případů ke spontánnímu snížení, resp. vymizení proteinurie. Výsledky klinických studií a post marketingového sledování neukázaly příčinnou souvislost mezi proteinurií a akutním nebo progresivním onemocněním ledvin.

U pacientů, kteří užívali rosuvastatin, se vyskytla hematurie. Podle výsledků klinických studií je její výskyt nízký.

Účinky na kosterní svalstvo: Při podávání rosuvastatinu v jakékoli dávce, zvláště pak v dávkách nad 20 mg byly hlášeny nežádoucí účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie (včetně myositidy) a vzácně rhabdomyolýza s nebo bez akutního renálního selhání.

U pacientů užívajících rosuvastatin byl pozorován vzestup kreatinkinázy (CK) závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný. Pokud se hladina CK zvýší (>5x ULN), léčbu je třeba přerušit (viz bod 4.4).

Účinky na játra: Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy byl u malého počtu pacientů užívajících rosuvastatin pozorován vzestup hladin transamináz závislý na dávce. Ve většině případů byl tento vzestup mírný, asymptomatický a přechodný.

Při užívání některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.4).

Četnost hlášení případů rhabdomyolýzy, závažných nežádoucích renálních a hepatálních účinků (většinou zvýšené hladiny jaterních transamináz) je vyšší při dávce 40 mg rosuvastatinu.

Laboratorní hodnoty: V kontrolovaných klinických studiích byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq 3x$ ULN, opakovaně) podobná u monoterapie ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se k normálu po ukončení terapie nebo při pokračování léčby (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla CPK >10x ULN hlášena u 4 z 1674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu oproti 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin), (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Horime u dětí ve věku do 18 let nebyly ještě stanoveny (viz bod 5.1).

Rosuvastatin: V klinické studii u dětí a dospívajících, kterým byl podáván rosuvastatin po dobu 52 týdnů, bylo ve srovnání s klinickými studiemi u dospělých častěji pozorováno zvýšení hodnot CK >10x ULN a svalové symptomy po cvičení nebo zvýšené fyzické aktivitě. V ostatních ohledech byl bezpečnostní profil rosuvastatinu u dětí a dospívajících podobný jako u dospělých.

Ezetimib: V samostatné studii zahrnující dospívající pacienty (ve věku 10 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % pacientů (4 pacienti) léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorováno zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; pokud jde o zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN), byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tato hodnocení nebyla uspořádána k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Pediatrická populace (ve věku 6 až 17 let)

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení CPK (≥ 10 násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

O předávkování rosuvastatinem nejsou k dispozici žádné publikované údaje.

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování rosuvastatinem.

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dnů nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla pozorována žádná toxicita po jednorázovém podání perorálních dávek 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg psům.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem; většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné.

V případě předávkování by měla být poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba. Je nutné sledovat funkce jater a hladinu kreatininkinázy. Hemodialýza pravděpodobně nemá význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými léčivy ovlivňujícími hladinu lipidů

ATC kód: C10BA06

Mechanismus účinku

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, enzymu, který limituje rychlost konverze 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekurzor cholesterolu. Primárním místem účinku rosuvastatinu jsou játra, cílový orgán při snižování hladiny cholesterolu.

Rosuvastatin zvyšuje počet LDL receptorů na povrchu jaterních buněk, čímž zvyšuje vychytávání a katabolismus LDL a inhibuje syntézu VLDL v játrech. Tím snižuje celkový počet VLDL a LDL částic. Farmakodynamické účinky

Ezetimib

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a

rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Farmakodynamické účinky

Rosuvastatin

Rosuvastatin snižuje zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu, celkového cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu. Rosuvastatin také snižuje ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a zvyšuje ApoA-I (viz Tabulka 1 níže). Rosuvastatin také snižuje poměr LDL-C/HDL-C, celkový C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabulka 1: Na dávce závislá odpověď pacientů s primární hypercholesterolemií (typ IIa a IIb) (upravená průměrná procentuální změna od výchozí hodnoty)

Dávka	N	LDL-C	Celkový C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutická odpověď se projeví v průběhu jednoho týdne od počátku léčby a 90 % maximální odpovědi je dosaženo během 2 týdnů. Maximální odpovědi je obvykle dosaženo v průběhu 4 týdnů a udržuje se dále.

Ezetimib

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a tyto rozdílné mechanismy společně zajišťují komplementární snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučích rozpustných vitamínů A a D.

Klinická účinnost a bezpečnost

Šestitýdenní randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie s paralelními skupinami hodnotila bezpečnost a účinnost ezetimibu (10 mg) přidaného ke stabilní terapii rosuvastatinem ve srovnání s titrací dávky rosuvastatinu od 5 do 10 mg nebo od 10 do 20 mg (n = 440). Souhrnné údaje ukázaly, že ezetimib přidaný ke stabilní dávce rosuvastatinu 5 mg nebo 10 mg snížil hladinu LDL cholesterolu o 21 %. Naproti tomu zdvojnásobení dávky rosuvastatinu na 10 mg nebo 20 mg snížilo hladinu LDL cholesterolu o 5,7 % (rozdíl mezi skupinami 15,2 %, p<0,001). Ezetimib a rosuvastatin 5 mg snížily hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 10 mg (rozdíl 12,3 %, p<0,001) a ezetimib a rosuvastatin 10 mg snížily hladinu LDL cholesterolu více než rosuvastatin 20 mg (rozdíl 17,5 %, p<0,001).

Šestitýdenní randomizovaná studie byla navržena tak, aby zjistila účinnost a bezpečnost rosuvastatinu 40 mg podávaného samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem 10 mg u pacientů s vysokým rizikem ischemické choroby srdeční (n=469). Cílové hodnoty LDL cholesterolu podle kritéria ATP III dosáhlo významně více pacientů užívajících rosuvastatin s ezetimibem než pacientů užívajících samotný rosuvastatin (<100 mg/dl, 94,0 % oproti 79,1 %, p<0,001). Rosuvastatin 40 mg byl u této vysoce rizikové populace účinný při zlepšení aterogenního lipidového profilu.

Randomizovaná, otevřená, dvanáctitýdenní studie zkoumala míru snížení LDL ve všech ramenech léčby

(rosuvastatin 10 mg/ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 80 mg/ezetimib 10 mg). Snížení LDL u kombinace s nízkými dávkami rosuvastatinu oproti výchozí hodnotě bylo 59,7 %, což bylo výrazně lepší než u kombinace s nízkými dávkami simvastatinu 55,2 % ($p < 0,05$). Léčba kombinací s vysokými dávkami rosuvastatinu snižuje LDL cholesterol o 63,5 % ve srovnání s poklesem o 57,4 % u kombinace s vysokými dávkami simvastatinu ($p < 0,001$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Horime u všech podskupin pediatrické populace v léčbě zvýšené hladiny cholesterolu (viz bod 4.2 informace o pediatrickém použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinovaná terapie rosuvastatinem a ezetimibem

Současné užívání 10 mg rosuvastatinu a 10 mg ezetimibu mělo za následek 1,2násobné zvýšení hodnoty AUC rosuvastatinu u jedinců s hypercholesterolemie. Pokud jde o nežádoucí účinky, nelze vyloučit farmakodynamické interakce mezi rosuvastatinem a ezetimibem.

Rosuvastatin

Absorpce: Maximální plazmatické koncentrace rosuvastatinu je dosaženo asi za 5 hodin po perorálním podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 20 %.

Distribuce: Rosuvastatin se do značné míry vychytává v játrech, primárním místě biosyntézy cholesterolu a clearance LDL-C. Distribuční objem rosuvastatinu je přibližně 134 litrů. Přibližně 90 % rosuvastatinu se váže na plazmatické bílkoviny, především albumin.

Biotransformace: Rosuvastatin je částečně metabolizován (asi 10 %). Studie in vitro zaměřené na metabolismus s použitím lidských hepatocytů ukazují, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus zprostředkovaný cytochromem P450. Hlavním zúčastněným izoenzymem je CYP2C9, v menší míře 2C19, 3A4 a 2D6. Hlavní identifikované metabolity jsou N-desmetylmetabolit a lakton. N-desmetylmetabolit je přibližně o 50 % méně účinný ve srovnání s rosuvastatinem, lakton je považován za klinicky neúčinný. Inhibitori HMG-CoA reduktázy v cirkulaci lze z více než 90 % vysvětlit aktivitou rosuvastatinu.

Eliminace: Přibližně 90 % dávky rosuvastatinu se vyloučí v nezměněné formě stolicí (ve formě absorbované a neabsorbované léčivé látky) a zbytek močí.

Přibližně 5 % se vylučuje v nezměněné formě močí. Poločas eliminace je asi 19 hodin. Poločas eliminace se nezvětšuje s rostoucí dávkou přípravku. Geometrický průměr hodnoty plazmatické clearance je přibližně 50 l/hod (koeficient variability 21,7 %).

Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy zahrnuje hepatální absorpce rosuvastatinu membránový přenašeč OATP-C. Tento přenašeč je důležitý pro jaterní eliminaci rosuvastatinu.

Linearita: Systémová expozice rosuvastatinu se zvyšuje v závislosti na dávce. Po podání opakovaných denních dávek nebyly pozorovány změny ve farmakokinetických parametrech.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví: U dospělých se neprojevil žádný klinicky významný vliv věku nebo pohlaví na farmakokinetiku rosuvastatinu. Farmakokinetika rosuvastatinu u dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií byla podobná jako u dospělých dobrovolníků (viz „Pediatrická populace“ níže).

Rasa: Farmakokinetické studie ukázaly přibližně dvojnásobné zvýšení střední hodnoty AUC a Cmax u populace asijského původu (Japonci, Číňané, Filipínci, Vietnamci a Korejci) ve srovnání s příslušníky bělošské populace. Indové mají přibližně 1,3násobné zvýšení střední hodnoty AUC a Cmax. Populační farmakokinetická analýza neodhalila klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice mezi příslušníky bělošské a černošské populace.

Porucha funkce ledvin: V klinickém hodnocení u pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin bylo zjištěno, že mírná až středně těžká porucha funkce ledvin neměla vliv na plazmatické koncentrace rosuvastatinu nebo N-desmetylmethylmetabolitu. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) byl zjištěn trojnásobný vzestup plazmatických koncentrací rosuvastatinu a devítinásobný vzestup koncentrací N-desmetylmethylmetabolitu ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plazmatické koncentrace rosuvastatinu v ustáleném stavu u jedinců na hemodialýze byly přibližně o 50 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce jater: Ve studii u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla prokázána zvýšená expozice rosuvastatinu u jedinců s Child-Pugh skóre 7 a méně. U dvou jedinců s Child-Pugh skóre 8 a 9 byla systémová expozice rosuvastatinu nejméně dvojnásobná ve srovnání s jedinci s nižším Child-Pugh skóre.

Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s Child-Pugh skóre vyšším než 9.

Genetické polymorfismy: Dispozice inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně rosuvastatinu, zahrnuje OATP1B1 a BCRP transportní proteiny. U pacientů s SLCO1B1 (OATP1B1) a/nebo ABCG2 (BCRP) genetickým polymorfismem existuje riziko zvýšené expozice rosuvastatinu. Individuální polymorfismy SLCO1B1 c.521CC a ABCG2 c.421AA jsou spojeny s vyšší expozicí rosuvastatinu (AUC) v porovnání s genotypy SLCO1B1 c.521TT nebo ABCG2 c.421CC. Tato specifická genotypizace není běžně v klinické praxi diagnostikována, ale u pacientů, u kterých je známo, že mají tyto typy polymorfismů, se doporučuje nižší dávka rosuvastatinu.

Pediatrická populace: Farmakokinetické parametry rosuvastatinu u pediatrických pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií ve věku 10 až 17 let nebyly plně charakterizovány. Malá farmakokinetická studie s rosuvastatinem (podávaným ve formě tablet) u 18 pediatrických pacientů prokázala, že expozice u pediatrických pacientů se zdá být srovnatelná s expozicí u dospělých pacientů. Kromě toho výsledky naznačují, že se neočekává velká odchylka od proporcionality dávky.

Ezetimib

Absorpce: Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv. Ezetimib lze podávat s jídlem i bez jídla.

Distribuce: Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Biotransformace: Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10 až 20 % a 80 až 90 % celkového množství léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recyklací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace: Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu desetidenního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Zvláštní skupiny pacientů

Věk a pohlaví: Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a

mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou sníženy koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné. Proto není nutno dávku na základě pohlaví upravovat.

Porucha funkce ledvin: Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min/1,73 m²), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n=9$) zvětšena přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku nijak upravovat.

Další pacient v dané studii (po transplantaci ledviny, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater: Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 až 6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve čtrnáctidenní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 7 až 9) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib 1. a 14. den přibližně čtyřnásobná ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre >9) se nedoporučuje těmto pacientům přípravek Horime podávat (viz bod 4.4).

Pediatrická populace: Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ≥ 6 let věku i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci <6 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz in vivo a in vitro nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber).

Rosuvastatin: Předklinické údaje nenasvědčují žádnému zvláštnímu nebezpečí pro člověka na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Nebyly hodnoceny specifické testy účinků na hERG. Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, ale pozorované u zvířat při úrovních expozice podobných úrovním klinické expozice, byly následující: ve studiích toxicity po opakovaném podání byly pravděpodobně v důsledku farmakologického účinku rosuvastatinu pozorovány histopatologické změny na játrech u myši, potkanů a v menším rozsahu s účinkem na žlučník psů, ale nikoliv opic. Dále byla při vyšším dávkování pozorována testikulární toxicita u psů a opic. Reprodukční toxicita byla pozorována u potkanů, doprovázená nižším počtem mláďat ve vrhu, nižší hmotností vrhů a sníženým přežíváním mláďat. Tyto účinky byly pozorovány při systémové expozici samic toxickým dávkám, které několikanásobně převyšovaly úroveň terapeutické expozice u lidí.

Ezetimib: Studie se zvířaty hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace

cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko spojené s terapeutickým užíváním ezetimibu nelze vyloučit.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neprojevil jako teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety (stejně pro všechny síly)

Mikrokrytalická celulóza (E460)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E572)
Povidon K30 (E1201)
Sodná sůl kroskarmelózy (E468)
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E464)

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry žlutá (5 mg/10 mg)
Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)
Červený oxid železitý (E171)

Potahová soustava Opadry béžová (10 mg/10 mg)
Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Vivacoat žlutá (20 mg/10 mg)
Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek (E553b)

Potahová soustava Opadry bílá (40 mg/10 mg)
Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 30, 60 a 90 tabletách v blistru (OPA/AL/PVC /Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Horime 5 mg/10 mg potahované tablety: 31/189/20-C
Horime 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/190/20-C
Horime 20 mg/10 mg potahované tablety: 31/191/20-C
Horime 40 mg/10 mg potahované tablety: 31/192/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26.5.2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 6. 2023