

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zenon 10 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Zenon 20 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter
Zenon 40 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg/10 mg:

Hver tablett inneholder 10 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.

20 mg/10 mg:

Hver tablett inneholder 20 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.

40 mg/10 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg rosuvastatin (som rosuvastatinkalsium) og 10 mg ezetimib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

10 mg/10 mg:

Hver tablett inneholder 210,9 mg laktose (som laktosemonohydrat).

20 mg/10 mg:

Hver tablett inneholder 268,9 mg laktose (som laktosemonohydrat).

40 mg/10 mg:

Hver tablett inneholder 384,8 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

10 mg/10 mg:

Hvite til off-white, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 9,1 mm.

20 mg/10 mg:

Gule til lysegule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 9,9 mm.

40 mg/10 mg:

Rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med en diameter på ca. 11,1 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi/homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH)

Zenon er indisert som tilleggsbehandling til diett ved behandling av primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller homozygot familiær hyperkolesterolemi hos voksne pasienter:

- som ikke er tilstrekkelig kontrollert med statin alene,
- som er tilstrekkelig kontrollert med rosuvastatin og ezetimib gitt samtidig med samme dosenivå som fastdose-kombinasjonen, men som separate produkter.

Forebygging av kardiovaskulære hendelser

Zenon er indisert som substitusjonsbehandling hos voksne pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med rosuvastatin og ezetimib gitt samtidig med samme dosenivå som fastdose-kombinasjonen, men

som separate produkter, til reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos voksne pasienter med koronar hjertesykdom (CHD) og som tidligere har hatt akutt koronarsyndrom (ACS).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandling med Zenon.

Zenon er ikke egnet som innledende behandling.

Når Zenon er indisert for pasienter som ikke er kontrollert med statin alene, skal en individuell dosering gis ut ifra mål lipidprofil og pasientens respons.

Når Zenon er indisert for pasienter som er tilstrekkelig kontrollert med rosuvastatin og ezetimib gitt samtidig med samme dosenivå som fastdose-kombinasjonen, men som separate produkter, skal oppstart av behandling eller, om nødvendig, dosejustering kun gjøres med enkeltkomponentene. Etter at korrekte doser er fastslått, kan det byttes til passende fastdose-kombinasjon.

Pasienten skal bruke den styrken som er tilsvarende sin tidligere behandling.

Den anbefalte dosen er én tablett Zenon daglig.

Samtidig behandling med midler som øker utskillelsen av gallesyre

Zenon bør gis enten ≥ 2 timer før eller ≥ 4 timer etter administrering av midler som øker utskillelsen av gallesyre (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av Zenon hos barn yngre enn 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

En startdose på 5 mg rosuvastatin anbefales hos pasienter > 70 år (se pkt. 4.4). Kombinasjonen er ikke egnet som innledende behandling. Oppstart av behandling eller, om nødvendig, dosejustering skal kun gjøres med enkeltkomponentene. Etter at korrekte doser er fastslått, kan det byttes til passende fastdose-kombinasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 til 6). Behandling med Zenon er ikke anbefalt hos pasienter med moderat (Child Pugh score 7 til 9) eller alvorlig (Child-Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Zenon er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Anbefalt startdose er rosuvastatin 5 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min).

Dosen på 40 mg/10 mg er kontraindisert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Bruk av Zenon hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert ved alle doser (se pkt. 4.3 og 5.2).

Etnisitet

Det er sett økt systemisk eksponering hos asiater (se pkt. 4.4 og 5.2). Anbefalt startdose er rosuvastatin 5 mg for pasienter med asiatisk opprinnelse. Fastdose-kombinasjonen er ikke egnet for innledende behandling. Oppstart av behandling eller dosejustering skal gjøres med enkeltkomponentene. Zenon 40 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3 og 5.2).

Genetisk polymorfisme

Det er kjent at spesifikke typer genetisk polymorfi kan føre til økt rosuvastatineksponering (se pkt. 5.2). Det anbefales en lavere daglig dose Zenon når det foreligger kunnskap om at pasienter har slike spesifikke typer polymorfi.

Pasienter med faktorer som predisponerer for myopati

Anbefalt startdose er 5 mg rosuvastatin til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati (se pkt. 4.4). Fastdose-kombinasjonen er ikke egnet for innledende behandling. Oppstart av behandling eller dosejustering skal gjøres med enkeltkomponentene. Zenon 40 mg/10 mg filmdrasjerte tabletter er kontraindisert for enkelte av disse pasientene (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling

Rosuvastatin er et substrat for forskjellige transportproteiner (f.eks. OATP1B1 og BCRP). Risiko for myopati (inkludert rabdomyolyse) øker når Zenon administreres sammen med enkelte legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin pga. interaksjoner med disse transportproteinene (f.eks. ciklosporin og enkelte proteasehemmere, inkludert kombinasjoner av ritonavir med atazanavir, lopinavir og/eller tipranavir, se pkt. 4.4 og 4.5).

Dersom det er mulig, bør alternative legemidler vurderes og, om nødvendig, bør midlertidig seponering av Zenon overveies. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og Zenon er uunngåelig, bør nytte/risiko ved samtidig behandling og dosejustering av rosuvastatin vurderes nøye (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Zenon kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat. Tabletten skal svelges hel med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- under graviditet, amming og til fertile kvinner som ikke bruker egnet prevensjon (se pkt. 4.6).
- aktiv leversykdom eller uforklarlige, vedvarende stigninger i serumtransaminaser og enhver serumtransaminasestigning som overstiger 3 ganger øvre normalgrense (ULN) (se pkt. 4.4).
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).
- myopati (se pkt. 4.4).
- samtidig behandling med kombinasjonen sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).
- samtidig behandling med kombinasjonen ledipasvir/sofosbuvir (se pkt. 4.5).
- samtidig behandling med ciklosporin (se pkt. 4.5).

Dosen på 40 mg/10 mg er kontraindisert til pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 60 ml/min)
- hypotyreose
- tidligere kjent muskelsykdom hos pasienten eller arvelig muskelsykdom i familien
- tidligere muskeltoksisitet ved bruk av annen HMG-CoA-reduktasehemmer eller fibrater
- alkoholmisbruk
- situasjoner der økt plasmanivå av rosuvastatin kan forekomme
- asiatiske pasienter
- samtidig bruk av fibrater

(Se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2.)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekt på skjelettmuskulaturen

Det er rapportert påvirkning av skjelettmuskulaturen, for eksempel myalgi, myopati og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, hos pasienter som behandles med rosuvastatin, ved alle doser, men spesielt med doser > 20 mg. Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er rapporteringshyppigheten for rabdomyolyse etter markedsføring av rosuvastatin høyere for dosen på 40 mg.

Etter markedsføring av ezetimib er det rapportert tilfeller av myopati og rabdomyolyse. Rabdomyolyse er imidlertid rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene og når ezetimib er tatt i tillegg til andre midler som er forbundet med økt risiko for rabdomyolyse.

Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinase-nivå (CK-nivå), må pasienter som tar Zenon og andre av disse midlene som pasienten tar samtidig, øyeblikkelig avbryte behandlingen. Alle pasienter som starter behandling med Zenon bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlige muskelsmerter, -ømhet eller -svakhet (se pkt. 4.8).

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å induserer de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Zenon skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble re-administrert har blitt rapportert.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller i nærvær av annen plausibel alternativ årsak til forhøyet CK, da dette vanskeliggjør tolkningen av resultatene. Hvis CK er signifikant forhøyet ved baseline (> 5 x ULN), bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager for å bekrefte resultatene. Hvis den andre målingen bekrefter en baseline CK-verdi > 5 x ULN, bør behandlingen ikke startes.

Før behandling

Forsiktighet må utvises hos pasienter med faktorer som predisponerer for myopati/rabdomyolyse. Disse faktorene kan være:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- tidligere kjent muskelsykdom hos pasienten eller arvelig muskelsykdom i familien
- tidligere tilfeller av muskeltoksisitet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere eller fibrater
- alkoholmisbruk
- alder > 70 år
- situasjoner hvor det kan forekomme økning i plasmanivåer (se pkt. 4.2, 4.5, og 5.2)
- samtidig behandling med fibrater.

Hos slike pasienter bør risikoen ved behandling overveies i forhold til mulig nytte, og klinisk monitorering anbefales. Hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet ved baseline (> 5 x ULN), bør ikke behandlingen starte.

Under behandling

Pasienter skal anmodes om å rapportere uforklarlige muskelsmerter, muskelsvakhet eller muskelkramper umiddelbart, spesielt hvis dette assosieres med malaise eller feber. CK-nivåer bør måles hos disse pasientene. Behandling bør opphøre hvis CK-nivåene er betydelig forhøyet (> 5 x ULN) eller hvis muskelsymptomene er alvorlige og forårsaker daglig ubehag (også om CK-nivåene er ≤ 5x ULN). Dersom symptomene går over og CK-nivåene går tilbake til det normale, kan det overveies å gjenopptarte behandling med rosuvastatin eller en annen HMG-CoA-reduktasehemmer med laveste dose og nøye monitorering av pasienten. Rutinemonitorering av CK-nivåer hos asymptomatiske pasienter er ikke påkrevd.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med statiner, inkludert rosuvastatin. IMNM karakteriseres klinisk ved proksimal

muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Det var ingen evidens for økte skjelettmuskeleffekter hos det lave antallet pasienter som fikk rosuvastatin samtidig med annen terapi i kliniske studier. Det er imidlertid sett en økning i myositt og myopati hos pasienter behandlet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere sammen med fibrater inkl. gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsyre, azolantimykotika, proteasehemmere og makrolidantibiotika. Gemfibrozil øker risikoen for myopati når det blir gitt samtidig med enkelte HMG-CoA-reduktasehemmere. En kombinasjon av rosuvastatin og gemfibrozil anbefales derfor ikke. Nyttene av videre endring i lipidnivåene ved kombinert bruk av rosuvastatin med fibrater eller niacin bør nøye veies mot potensiell risiko ved slike kombinasjoner. Dosen på 40 mg rosuvastatin er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8).

Zenon bør ikke brukes av pasienter med en akutt, alvorlig tilstand som tyder på myopati eller som predisponerer for utvikling av nyresvikt sekundært til rabdomyolyse (f.eks. sepsis, hypotensjon, større kirurgisk inngrep, traume, alvorlig metabolsk-, endokrin- og elektrolyttforstyrrelse eller ukontrollerte kramper).

Levereffekter

I kontrollerte studier hvor pasienter har fått ezetimib samtidig med et statin, er det sett påfølgende økning i serumtransaminaser ($\geq 3 \times$ øvre normalgrense [ULN]).

Det anbefales at leverfunksjonstester utføres før og 3 måneder etter behandlingsstart. Behandling med rosuvastatin bør avsluttes eller dosen reduseres hvis serumtransaminasenivåene er større enn 3 ganger øvre normalgrense. Rapporteringshyppigheten for alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) ved bruk etter lansering er høyere for dosen på 40 mg.

Hos pasienter med sekundær hyperkolesterolemi forårsaket av hypotyreose eller nefrotisk syndrom, bør den underliggende sykdommen behandles før behandlingen med Zenon starter.

På grunn av de ukjente effektene av økt eksponering for ezetimib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, anbefales ikke Zenon (se pkt. 5.2).

Leversykdom og alkohol

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere bør rosuvastatin brukes med forsiktighet til pasienter som konsumerer store mengder alkohol og/eller har en historikk som inkluderer leversykdom.

Effekt på nyrefunksjonen

Hos pasienter behandlet med høye doser rosuvastatin, spesielt 40 mg, ble det ved testing med urintrimler observert proteinuri som hadde hovedsakelig tubulær opprinnelse. I de fleste tilfellene var dette forbigående eller periodisk. Proteinuri er ikke vist å være tegn på akutt eller progressiv nyresykdom (se pkt. 4.8). Etter lansering har rapporteringshyppigheten for alvorlige nyrehendelser vært høyere for dosen på 40 mg. En evaluering av nyrefunksjonen bør vurderes ved rutineoppfølging av pasienter som behandles med 40 mg.

Diabetes mellitus

Det foreligger noe dokumentasjon som tyder på at statiner som en klasse øker blodglukose og at det hos noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, kan gi et nivå av hyperglykemi der en formell diabetesbehandling er hensiktsmessig. Denne risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner, og bør derfor ikke være noen grunn til å stoppe statinbehandling. Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, økte triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

I JUPITER-studien var den rapporterte totale frekvensen av diabetes mellitus 2,8 % med rosuvastatin og 2,3 % med placebo, hovedsakelig hos pasienter med fastende glukose på 5,6 til 6,9 mmol/l.

Interstitiell lungesykdom

Det har blitt rapportert om særskilte tilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan omfatte dyspné, tørrhoste og forverring av allmenntilstanden (fatigue, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, bør behandlingen med statiner seponeres.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert med rosuvastatin. Ved forskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner og overvåkes nøye. Hvis slike tegn og symptomer på denne reaksjonen oppstår skal Zenon seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS eller DRESS ved bruk av Zenon, må ikke behandling med Zenon på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

Proteasehemmere

Det er observert økt systemisk eksponering for rosuvastatin hos individer som får rosuvastatin samtidig med forskjellige proteasehemmere i kombinasjon med ritonavir. Både fordelen med lipidsenking ved bruk av Zenon til HIV-pasienter som får proteasehemmere og potensialet for økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin ved behandlingsstart og opptitrering av rosuvastatindoser hos pasienter som behandles med proteasehemmere, bør vurderes. Samtidig behandling med visse proteasehemmere anbefales ikke med mindre rosuvastatindosen justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fibrater

Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått (se ovenfor og pkt. 4.3 og 4.5).

Hvis det er mistanke om gallestein hos en pasient som får Zenon og fenofibrat, er det nødvendig med undersøkelse av galleblæren, og behandlingen bør seponeres (se pkt. 4.5 og 4.8).

Antikoagulanter

International Normalised Ratio (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis Zenon gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen, eller fluindion (se pkt. 4.5).

Fusidinsyre

Zenon må ikke brukes samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller i løpet av syv dager etter at fusidinsyrebehandlingen er avsluttet. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må behandling med statin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre.

Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt en kombinasjon av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasientene må informeres om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, -smerte eller -ømheter.

Behandling med statin kan startes opp igjen syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

Ved spesielle omstendigheter hvor forlenget bruk av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig bruk av Zenon og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

Etnisitet

Farmakokinetiske studier viser en økning i eksponering hos asiater sammenlignet med kauasiere (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Behandling med Zenon er ikke anbefalt hos barn og ungdom under 18 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

Zenon inneholder laktose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner:

Sofosbuvir//velpatasvir/voksilaprevir: Samtidig behandling med rosuvastatin og sofosbuvir//velpatasvir/voksilaprevir er kontraindisert, ettersom det i en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med friske frivillige som fikk gjentatte administreringer en gang daglig med sofosbuvir//velpatasvir/voksilaprevir viste en 7,4-ganger økt eksponering for rosuvastatin. (se tabell 1). Økt eksponering er forbundet med økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Ledipasvir/sofosbuvir: Samtidig behandling med rosuvastatin og ledipasvir/sofosbuvir kan signifikant øke konsentrasjonen av rosuvastatin (flere ganger, økning i AUC) som er forbundet med økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Ciklosporin: Samtidig administrering av Zenon med ciklosporin er kontraindisert på grunn av rosuvastatin (se pkt. 4.3). Under samtidig behandling med rosuvastatin og ciklosporin var AUC-verdiene for rosuvastatin i gjennomsnitt 7 ganger høyere enn de som ble observert hos friske frivillige (se tabell 1). Samtidig administrering påvirket ikke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin. I en studie med åtte post-nyretransplanterte pasienter med kreatininclearance på > 50 ml/min på stabil dose ciklosporin, førte en enkelt dose på 10 mg ezetimib til en 3,4 ganger (intervall 2,3 til 7,9 ganger) økning i gjennomsnittlig AUC for total ezetimib sammenlignet med en frisk kontrollgruppe, fra en annen studie (n = 17) som fikk ezetimib alene. I en annen studie ble det sett en 12 ganger høyere eksponering for total ezetimib hos en nyretransplantert pasient med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som fikk flere legemidler, inklusive ciklosporin, sammenlignet med ezetimib gitt alene ved samtidige kontroller. I en overkrysningsstudie over to perioder fikk 12 friske frivillige 20 mg ezetimib daglig i 8 dager og en enkeltdose på 100 mg ciklosporin på dag 7. Dette resulterte i en gjennomsnittlig økning på 15 % av AUC for ciklosporin (spredning fra 10 % reduksjon til 51 % økning) sammenlignet med en enkeltdose på 100 mg ciklosporin alene. En kontrollert studie på effekten av ezetimib administrert samtidig med ciklosporin har ikke blitt utført hos nyretransplanterte pasienter.

Ikke anbefalte kombinasjoner:

Fibrater og andre lipidsenkende legemidler: Hos pasienter som bruker fenofibrat og ezetimib, skal leger være oppmerksomme på mulig risiko for gallestein og galleblæresykdommer (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved mistanke om gallestein hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes (se pkt. 4.8). Ved samtidig bruk av fenofibrat eller gemfibrozil økte totalkonsentrasjon av ezetimib beskjedent (henholdsvis omtrent 1,5 og 1,7 ganger). Bruk av ezetimib sammen med andre fibrater er ikke undersøkt. Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallestein. I dyrestudier økte noen ganger ezetimib kolesterol i galleblærens galle, men ikke hos alle arter (se pkt. 5.3). Risiko forbundet med gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Samtidig behandling med rosuvastatin og gemfibrozil medførte en 2-ganger økning av C_{max} og AUC for rosuvastatin (se pkt. 4.4). På bakgrunn av data fra spesifikke interaksjonsstudier forventes det ingen relevante farmakokinetiske interaksjoner med fenofibrat, men det kan inntreffe en farmakodynamisk interaksjon. Gemfibrozil, fenofibrater, andre fibrater og lipidsenkende doser (> eller tilsvarende 1 g/dag) av niacin (nikotinsyre) øker risikoen for myopati når det gis sammen med HMG-CoA-reduktasehemmere, sannsynligvis fordi de kan gi myopati når de gis alene. Dosen på 40 mg/10 mg er kontraindisert ved samtidig bruk av fibrater (se pkt. 4.3 og 4.4).

Proteasehemmere: Selv om eksakt virkningsmekanisme for interaksjonen er ukjent, kan samtidig behandling med proteasehemmer øke rosuvastatineksponeringen betydelig (se tabell 1). Samtidig behandling med rosuvastatin 10 mg og et kombinasjonsprodukt med to proteasehemmere (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) hos friske frivillige i en farmakokinetikkstudie var forbundet med henholdsvis ca. 3 og 7 ganger økning i rosuvastatin AUC og C_{max} . Samtidig bruk av rosuvastatin og

enkelte kombinasjoner av proteasehemmere kan vurderes etter nøye vurdering av dosejustering av rosuvastatin basert på forventet økning i rosuvastatineksponeringen (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1).

Transportproteinhemmere: Rosuvastatin er et substrat for visse transportproteiner, inkludert OATP1B1, en opptakstransportør i leveren, og BCRP, en efflukstransportør. Samtidig administrering av rosuvastatin og legemidler som hemmer disse transportproteinene kan føre til økt plasmakonsentrasjon av rosuvastatin og en økt risiko for myopati (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5 tabell 1)

Fusidinsyre: Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan øke ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen til denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk, farmakokinetisk eller begge deler) er fortsatt ukjent. Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen med dødelig utfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen. Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandlingen med rosuvastatin seponeres under hele behandlingsperioden med fusidinsyre. Se også pkt. 4.4.

Andre interaksjoner:

Cytokrom P450-enzym: Resultater fra *in vitro* og *in vivo* studier viser at rosuvastatin verken hemmer eller induserer cytokrom P450-isoenzymene. I tillegg er rosuvastatin et svakt substrat for disse isoenzymene. Det ventes derfor ingen interaksjoner som følge av cytokrom P450-metabolisme. Det er ikke observert klinisk relevante interaksjoner mellom rosuvastatin og flukonazol (en hemmer av CYP2C9 og CYP3A4) eller ketokonazol (en hemmer av CYP2A6 og CYP3A4).

I prekliniske studier er det vist at ezetimib ikke induserer legemiddelmetaboliserende cytokrom P450-enzymene. Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner er sett mellom ezetimib og legemidler som metaboliseres via cytokrom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4 eller av N-acetyltransferase.

Antacida: Samtidig administrasjon av antacida reduserte absorpsjonshastigheten for ezetimib, men hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib. Den nedsatte absorpsjonshastigheten vurderes ikke som klinisk signifikant.

Samtidig inntak av rosuvastatin og en syrenøytraliserende suspensjon som inneholdt aluminium- og magnesiumhydroksid ga en reduksjon i plasmakonsentrasjon av rosuvastatin på omtrent 50 %. Denne effekten ble mindre når antacidumet ble dosert 2 timer etter rosuvastatin. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er ikke studert.

Kolestyramin: Samtidig administrasjon av kolestyramin reduserte gjennomsnittlig areal under kurven (AUC) av total ezetimib (ezetimib + ezetimibglukuronid) med ca. 55 %. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol på grunn av tillegg av ezetimib til kolestyramin kan derfor minskes av denne interaksjonen (se pkt. 4.2).

Antikoagulanter, vitamin K-antagonister: I en studie med tolv friske voksne menn var det ingen signifikant effekt på biotilgjengeligheten av warfarin og protrombintiden ved samtidig administrering av ezetimib (10 mg én gang daglig). Etter markedsføring er det imidlertid rapportert om økt International Normalised Ratio (INR) hos pasienter som fikk ezetimib i tillegg til warfarin eller fluindion. Hvis Zenon gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller fluindion, bør INR overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.4).

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere kan oppstart av behandling eller doseopptitrering med rosuvastatin til pasienter som samtidig behandles med vitamin-K-antagonister (f. eks. warfarin eller andre kumarinantikoagulanter), resultere i en økning i International Normalised Ratio (INR). Seponering eller nedtitrering av rosuvastatin kan resultere i en reduksjon i INR. I slike tilfeller bør passende monitorering av INR foretas.

Klopidogrel: Det er vist at klopidogrel øker eksponeringen av rosuvastatin hos pasienter med 2 ganger (AUC) og 1,3 ganger (Cmaks) etter administrering av en 300 mg dose med klopidogrel, og 1,4 ganger (AUC) uten effekt på Cmaks etter gjentatt administrering av en 75 mg dose med klopidogrel.

Tikagrelor: Tikagrelor kan påvirke renal utskillelse av rosuvastatin, og øke risikoen for akkumulering av rosuvastatin. Selv om nøyaktig mekanisme ikke er kjent, førte samtidig bruk av tikagrelor og rosuvastatin i noen tilfeller til nedsatt nyrefunksjon, økt CPK-nivå og rabdomyolyse.

Erytromycin: Samtidig bruk av rosuvastatin og erytromycin resulterte i en 20 % reduksjon i $AUC_{(0-t)}$ og 30 % reduksjon i C_{max} for rosuvastatin. Denne interaksjonen kan være forårsaket av økning i tarmmotilitet forårsaket av erytromycin.

Orale prevensjonsmidler/hormonerstatningsbehandling (HRT): Samtidig bruk av rosuvastatin og et oralt prevensjonsmiddel resulterte i en økning i etinyløstradiol og norgestrel AUC på henholdsvis 26 % og 34 %. Det bør tas hensyn til de økte plasmanivåene ved valg av dose prevensjonsmiddel. Det er ingen farmakokinetikkdata tilgjengelig fra kvinner som får samtidig behandling med rosuvastatin og hormonerstatningsbehandling, og en lignende effekt kan derfor ikke utelukkes. Kombinasjonen er imidlertid brukt i stor grad av kvinner i kliniske studier, og ble godt tolerert. I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler (etinyløstradiol og levonorgestrel).

Andre legemidler: Basert på data fra spesifikke interaksjonsstudier er klinisk relevante interaksjoner med digoksin ikke forventet. I kliniske interaksjonsstudier hadde ezetimib ingen effekt på farmakokinetikken til dapson, dekstrometorfan, digoksin, glipizid, tolbutamid eller midazolam ved samtidig administrering. Cimetidin gitt samtidig med ezetimib hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av ezetimib.

Rosuvastatin/ezetimib: Samtidig bruk av 10 mg rosuvastatin og 10 mg ezetimib resulterte i en 1,2 ganger økning i AUC for rosuvastatin hos personer med hyperkolesterolemi (tabell 1). Med hensyn til bivirkninger kan en farmakodynamisk interaksjon mellom rosuvastatin og ezetimib ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Interaksjoner som krever dosejustering av rosuvastatin (se også tabell 1): Når det er nødvendig å administrere rosuvastatin sammen med andre legemidler som er kjent for å øke rosuvastatineksponeringen, bør rosuvastatindosen justeres. Start med en dosering på 5 mg rosuvastatin en gang daglig dersom den forventede økningen i eksponering (AUC) er ca. 2-ganger eller høyere. Maksimal daglig dose rosuvastatin bør justeres slik at forventet rosuvastatineksponering sannsynligvis ikke vil overstige den som en 40 mg daglig dose rosuvastatin tatt uten interagerende legemiddel gir, f.eks. én 20 mg dose rosuvastatin med gemfibrozil (1,9 ganger økning), og én 10 mg dose rosuvastatin med kombinasjonen ritonavir/atazanavir (3,1 ganger økning).

Tabell 1. Effekt av samtidig administrerte legemidler på rosuvastatineksponering (AUC i synkende størrelsesorden) fra publiserte kliniske studier

Interagerende legemiddel-doseringsregime	Rosuvastatin doseringsregime	Endring i rosuvastatin AUC*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD, 15 dager	10 mg, enkeltdose	7,4-ganger ↑
Belumosudil 200 mg én gang daglig, 4 dager	10 mg, enkeltdose	4,6-ganger ↑
Ciklosporin 75 mg BID til 200 mg BID, 6 måneder	10 mg OD, 10 dager	7,1-ganger ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dager	5 mg, enkeltdose	5,2-ganger ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dager	5 mg, enkeltdose	3,8-ganger ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dager	10 mg, enkeltdose	3,1-ganger ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkeltdose	2,7-ganger ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir	5 mg, enkeltdose	2,6-ganger ↑

400 mg BID, 14 dager		
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dager	10 mg, enkeltdose	2,3-ganger ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dager	5 mg OD, 7 dager	2,2-ganger ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dager	20 mg OD, 7 dager	2,1-ganger ↑
Klopidogrel 300 mg bolus, etterfulgt av 75 mg etter 24 timer	20 mg, enkeltdose	2-ganger ↑
Klopidogrel 300 mg bolus, etterfulgt av 75 mg OD, 7 dager	40 mg, OD	2-ganger ↑ 1,4-ganger ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	1,9-ganger ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	1,6-ganger ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dager	10 mg OD, 7 dager	1,5-ganger ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dager	10 mg, enkeltdose	1,4-ganger ↑
Dronedaron 400 mg BID	Ikke tilgjengelig	1,4-ganger ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dager	10 mg, enkeltdose	**1,4-ganger ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dager	10 mg, OD, 14 dager	**1,2-ganger ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dager	10 mg, enkeltdose	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dager	40 mg, 7 dager	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dager	10 mg, enkeltdose	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dager	10 mg, 7 dager	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dager	20 mg, enkeltdose	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dager	80 mg, enkeltdose	↔
Erytromycin 500 mg QID, 7 dager	80 mg, enkeltdose	20 % ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dager	20 mg, enkeltdose	47 % ↓
*Data gitt som x-ganger endring representerer en enkel ratio mellom samtidig administrert og rosuvastatin alene. Data gitt som % endring representerer % relativ forskjell til rosuvastatin alene. Økning er indikert som “↑”, ingen endring som “↔”, reduksjon som “↓”. **Flere interaksjonsstudier er utført med forskjellige rosuvastatindoser; tabellen viser den mest signifikante ratioen OD = én gang daglig; BID = to ganger daglig; TID = tre ganger daglig; QID = fire ganger daglig		

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Zenon er kontraindisert under graviditet og amming (se pkt. 4.3). Fertile kvinner skal bruke passende prevensjon.

Graviditet

Det foreligger ingen kliniske data om bruk av ezetimib under graviditet. Dyrestudier på bruk av ezetimib alene har ikke vist tegn på direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryoføtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Da kolesterol og andre produkter av kolesterolbiosyntesen er vesentlige for utviklingen av fosteret, er den potensielle risikoen ved hemming av HMG-CoA-reduktase større enn fordelene av behandling under graviditet. Dyrestudier gir begrenset bevis for reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Ved graviditet skal behandling med Zenon opphøre umiddelbart.

Amming

Studier hos rotter har vist at ezetimib utskilles i morsmelk. Det er ikke kjent om ezetimib utskilles i morsmelk hos mennesker.

Rosuvastatin skilles ut i morsmelk hos rotter. Det foreligger ikke data for utskillelse i morsmelk hos mennesker (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske forsøksdata om effekten av ezetimib eller rosuvastatin på fertilitet hos mennesker. Ezetimib viste ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter. Ved høyere doser viste rosuvastatin testikkeltoksisitet hos aper og hunder (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført noen studier på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring og bruk av maskiner må man imidlertid være oppmerksom på at svimmelhet er rapportert.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger som tidligere er rapportert med en av enkeltkomponentene (ezetimib eller rosuvastatin) kan være potensielle bivirkninger med Zenon.

I kliniske studier av opptil 112 ukers varighet ble ezetimib 10 mg daglig gitt alene til 2396 pasienter, sammen med et statin til 11 308 pasienter eller med fenofibrat til 185 pasienter. Bivirkningene var vanligvis milde og forbigående. Total forekomst av bivirkninger var på samme nivå for ezetimib som for placebo. Tilsvarende var andel pasienter som avbrøt studien på grunn av bivirkninger, sammenlignbar for ezetimib og placebo.

Bivirkninger ved bruk av rosuvastatin er vanligvis milde og forbigående. I kontrollerte kliniske studier var det mindre enn 4 % av pasientene som ble behandlet med rosuvastatin som avbrøt studiene pga. bivirkninger.

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene er rangert på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	sjeldne	trombocytopeni ²
	ikke kjent	trombocytopeni ⁵
Forstyrrelser i immunsystemet	sjeldne	hypersensitivitetsreaksjoner inkl. angioødem ²
	ikke kjent	hypersensitivitet (inkl. utslett, urtikaria, anafylaksi og angioødem) ⁵
Endokrine sykdommer	vanlige	diabetes mellitus ^{1,2}
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	mindre vanlige	nedsatt appetitt ³
Psykiatriske lidelser	ikke kjent	depresjon ^{2,5}
Nevrologiske sykdommer	vanlige	hodepine ^{2, 4} , svimmelhet ²
	mindre vanlige	parestesi ⁴

	svært sjeldne	polyneuropati ² , hukommelsessvikt ²
	ikke kjent	perifer nevropati ² , søvnforstyrrelser (inkl. søvnløshet og mareritt) ² , svimmelhet ⁵ , parestesi ⁵ , myasthenia gravis ²
Øyesykdommer	ikke kjent	Okulær myasteni ²
Karsykdommer	mindre vanlige	hetetokter ³ , hypertensjon ³
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	mindre vanlige	hoste ³
	ikke kjent	hoste ² , dyspné ^{2,5}
Gastrointestinale sykdommer	vanlige	forstoppelse ² , kvalme ² , magesmerter ^{2,3} , diaré ³ , flatulens ³
	mindre vanlige	dyspepsi ³ ; gastroøsofageal reflukssykdom ³ ; kvalme ³ , munntørrehet ⁴ , gastritt ⁴
	sjeldne	pankreatitt ²
	ikke kjent	diaré ² , pankreatitt ⁵ ; forstoppelse ⁵
Sykdommer i lever og galleveier	sjeldne	forhøyede levertransaminaser ²
	svært sjeldne	gulsott ² , hepatitt ²
	ikke kjent	hepatitt ⁵ , gallesteinssykdom ⁵ , galleblærebetennelse ⁵
Hud- og underhudssykdommer	mindre vanlige	pruritus ^{2,4} , utslett ^{2,4} , urtikaria ^{2,4}
	ikke kjent	Stevens-Johnson syndrom ² , erythema multiforme ⁵ , legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ²
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	vanlige	myalgi ^{2,4}
	mindre vanlige	artralgi ³ , muskelspasmer ³ , nakkesmerter ³ , ryggsmarter ⁴ , muskelsvakhet ⁴ , smerter i ekstremitetene ⁴
	sjeldne	myopati (inkl. myositt) ² , rabdomyolyse ² , lupuslignende syndrom, muskelruptur
	svært sjeldne	artralgi ²
	ikke kjent	immunmediert nekrotiserende myopati ² , senelidelser, av og til komplisert med ruptur ² , myalgi ⁵ , myopati/rabdomyolyse ⁵ (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier	svært sjeldne	hematuri ²
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	svært sjeldne	gynekomasti ²

Undersøkelser	vanlige	økning i ALAT og/eller ASAT ⁴
	mindre vanlige	økning i ALAT og/eller ASAT ³ ; økt kreatinkinase (CK) i blod ³ , økt gamma-glutamyltransferase ³ , unormal leverfunksjonstest ³
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	vanlige	asteni ² , fatigue ³
	mindre vanlige	brystsmerter ³ , smerter ³ , asteni ⁴ ; perifert ødem ⁴
	ikke kjent	ødem ² , asteni ⁵

¹Frekvens vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodsukker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen) - for rosuvastatin.

²Bivirkningsprofil for rosuvastatin basert på data fra kliniske studier og/eller utstrakt erfaring etter markedsføring.

³Ezetimib monoterapi. Bivirkninger ble observert hos pasienter behandlet med ezetimib (N = 2396) og med høyere forekomst enn med placebo (N = 1159).

⁴Ezetimib administrert sammen med et statin. Bivirkninger ble observert hos pasienter på ezetimib administrert samtidig med et statin (N = 11 308) og med større forekomst enn statin gitt alene (N = 9361).

⁵Ytterligere bivirkninger for ezetimib, rapportert etter markedsføring (med eller uten statin).

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere synes forekomsten av bivirkninger å være doseavhengig.

Effekt på nyrefunksjonen: Hos pasienter behandlet med rosuvastatin ble det, ved urinprøver (dipstick testing), observert proteinuri som hovedsakelig hadde tubulær opprinnelse. Endring i urinprotein fra "ingen" eller "spor" til "++" eller mer ble sett hos < 1 % av pasientene behandlet med henholdsvis 10 og 20 mg, og hos ca. 3 % av pasientene behandlet med 40 mg. En mindre endring, økning (fra "ingen" eller "spor" til "+") ble observert med dosen på 20 mg. I de fleste tilfellene minsket eller forsvant proteinuri spontant ved fortsatt behandling. Gjennomgang av kliniske studier og klinisk erfaring etter markedsføring har til nå ikke påvist en årsakssammenheng mellom proteinuri og akutt eller progressiv nyresykdom.

Hematuri har blitt observert hos pasienter som behandles med rosuvastatin, men data fra kliniske studier viser at forekomsten er lav.

Effekt på skjelettmuskulatur: Påvirkning på skjelettmuskulaturen er rapportert. Dette gjelder for eksempel myalgi, myopati (inkludert myositt) og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt, hos individer som behandles med rosuvastatin, ved alle doser, men spesielt med doser > 20 mg.

En doserelatert økning i CK-nivåer er observert hos pasienter som tar rosuvastatin. Majoriteten av tilfellene var milde, asymptomatiske og forbigående. Hvis CK-nivåene er forhøyet (> 5 x ULN), bør behandlingen avbrytes (se pkt. 4.4).

Levereffekter: Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere er det sett en doserelatert stigning i transaminaser hos et lite antall pasienter som behandles med rosuvastatin; de fleste tilfeller var milde, asymptomatiske og forbigående.

Rapporteringsfrekvensen for rabdomyolyse, alvorlig nyrepåvirkning og alvorlig leverpåvirkning (hovedsakelig i form av økning i levertransaminaser) er høyere ved bruk av dosen på 40 mg.

Følgende bivirkninger har vært rapportert i forbindelse med enkelte statiner:

- Seksuell dysfunksjon.
- Uvanlige tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved behandling over lengre tid (se pkt. 4.4).

Laboratorieverdier

I kontrollerte kliniske studier med monoterapi var insidensen av klinisk betydningsfulle stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) den samme for ezetimib (0,5 %) og placebo (0,3 %). I studier med kombinasjonsbehandling var insidensen 1,3 % for pasienter behandlet med ezetimib og et statin samtidig, og 0,4 % for pasienter behandlet med et statin alene. Disse stigningene var vanligvis asymptomatiske, ikke forbundet med kolestase og gikk tilbake til baseline etter seponering av behandlingen eller ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4).

I kliniske studier ble CK $> 10 \times \text{ULN}$ rapportert hos 4 av 1674 (0,2 %) pasienter som fikk ezetimib alene, mot 1 av 786 (0,1 %) pasienter som fikk placebo, og hos 1 av 917 (0,1 %) pasienter som fikk ezetimib samtidig med et statin, mot 4 av 929 (0,4 %) pasienter gitt et statin alene. Det var ikke større grad av myopati og rhabdomyolyse forbundet med ezetimib sammenlignet med relevante kontrollgrupper (placebo eller statin alene) (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Zenon hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Rosuvastatin: Forhøyet kreatinkinase $> 10 \times \text{ULN}$ og muskelsymptomer etter mosjon eller økt fysisk aktivitet ble observert hyppigere i en 52-ukers studie av barn og ungdom sammenlignet med voksne. Utenom dette var sikkerhetsprofilen av rosuvastatin lik hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

Ezetimib: I en studie med pediatriske pasienter (6 til 10 år) med heterozygot familiær eller ikke-familiær hyperkolesterolemi ($n = 138$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) sett hos 1,1 % (1 pasient) av pasientene i ezetimibgruppen sammenlignet med 0 % i placebogruppen. Det var ingen økning i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$). Ingen tilfeller av myopati ble rapportert.

I en separat studie med ungdommer (10 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi ($n = 248$), ble en økning i ALAT og/eller ASAT ($\geq 3 \times \text{ULN}$, påfølgende) sett hos 3 % (4 pasienter) av pasientene i ezetimib/simvastatin-gruppen sammenlignet med 2 % (2 pasienter) i simvastatin monoterapi-gruppen. For økning i CK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) var tallene henholdsvis 2 % (2 pasienter) og 0 %. Ingen tilfeller av myopati ble rapportert. Disse studiene var ikke egnet for sammenligning av bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes.

Ezetimib

I kliniske studier ble administrering av ezetimib 50 mg/dag til 15 friske individer i inntil 14 dager eller 40 mg/dag til 18 pasienter med primær hyperkolesterolemi i inntil 56 dager, generelt godt tolerert. Hos dyr ble det ikke sett toksisitet etter orale enkeltdoser på 5000 mg/kg ezetimib hos rotter og mus og 3000 mg/kg hos hunder.

Noen få tilfeller av overdosering med ezetimib er rapportert. De fleste har ikke vært forbundet med bivirkninger. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige.

Rosuvastatin

Leverfunksjon og CK-nivå bør overvåkes. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil ha noen effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: HMG-CoA reduktasehemmere i kombinasjon med andre lipidmodifiserende midler, rosuvastatin og ezetimib
ATC-kode: C10BA06

Virkningsmekanisme:

Plasmakolesterol kommer fra absorpsjon fra tynntarmen og endogen syntese. Zenon inneholder rosuvastatin og ezetimib, som er to lipidsenkende stoffer med komplementære virkningsmekanismer. Zenon reduserer forhøyet total kolesterol, lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B), triglyserider (TG) og lipoprotein-kolesterol med ikke-høy tetthet (non-HDL-kolesterol) og øker lipoprotein-kolesterol med høy tetthet (HDL-kolesterol) via en dobbel hemming av kolesterolsyntese og -absorpsjon.

Ezetimib

Virkningsmekanisme

Ezetimib hemmer absorpsjon av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen. Ezetimib er oralt aktiv, og har en virkningsmekanisme som er forskjellig fra andre klasser av kolesterolsenkende midler (som statiner, midler som øker utskillelsen av gallsyre [resiner], fibrinsyrederivater og plantesteroler). Det molekylære målet for ezetimib er steroltransportøren Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), som er ansvarlig for opptaket av kolesterol og fytosteroler i tarmen.

Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og hemmer absorpsjonen av kolesterol, og derved reduseres mengden kolesterol som tilføres leveren fra tarmen. Statiner reduserer kolesterolsyntesen i leveren, og sammen utfyller disse forskjellige mekanismene hverandre og bidrar til kolesterolreduksjon. I en 2-ukers klinisk studie med 18 pasienter med hyperkolesterolemi, hemmet ezetimib absorpsjonen av kolesterol fra tarmen med 54 % sammenlignet med placebo.

Farmakodynamiske effekter

En rekke prekliniske studier er utført for å bestemme selektiviteten av ezetimib med hensyn på hemmingen av kolesterolabsorpsjonen. Ezetimib hemmet absorpsjonen av [¹⁴C]-kolesterol uten å påvirke absorpsjonen av triglyserider, fettsyrer, gallsyrer, progesteron, etinyløstradiol eller de fettløselige vitaminene A og D.

Epidemiologiske studier har vist at kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er direkte relatert til nivåene av total kolesterol og LDL-kolesterol, og invert relatert til nivået av HDL-kolesterol.

Administrering av ezetimib sammen med et statin er effektivt for reduksjon av risiko for kardiovaskulære hendelser hos pasienter med koronar hjertesykdom og tidligere ACS.

Klinisk effekt og sikkerhet

I kontrollerte kliniske studier førte ezetimib, enten som monoterapi eller gitt sammen med et statin, til signifikant reduksjon av forhøyet total kolesterol, lipoprotein-kolesterol med lav tetthet (LDL-kolesterol), apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider (TG) og økning av lipoprotein-kolesterol med høy tetthet (HDL-kolesterol) hos pasienter med hyperkolesterolemi.

Primær hyperkolesterolemi

I en dobbeltblindet, placebokontrollert, 8-ukers studie ble 769 pasienter med hyperkolesterolemi som allerede ble behandlet med statin monoterapi, og som ikke hadde nådd målene for LDL-kolesterol i National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 til 4,1 mmol/l [100 til 160 mg/dl], avhengig av baselineverdiene), randomisert til behandling med enten ezetimib 10 mg eller placebo i tillegg til sin pågående statinbehandling.

Blant statinbehandlede pasienter som ikke hadde nådd målet for LDL-kolesterol ved baseline (ca. 82 %), ble målet for LDL-kolesterol ved studieslutt oppnådd av signifikant flere pasienter randomisert til ezetimib sammenlignet med pasienter randomisert til placebo (henholdsvis 72 % og 19 %). Tilsvarende reduksjon i LDL var signifikant forskjellig (henholdsvis 25 % for ezetimib og 4 % for placebo). I tillegg ble totalkolesterol, Apo B og TG signifikant redusert og HDL-kolesterol økt når ezetimib ble gitt som tillegg til pågående statinbehandling, sammenlignet med placebo. Ezetimib eller placebo i tillegg til statinbehandling reduserte median for C-reaktivt protein med henholdsvis 10 % eller 0 % fra utgangsverdiene.

I to dobbeltblindede, randomiserte, placebokontrollerte, 12-ukers studier med 1719 pasienter med primær hyperkolesterolemi, førte ezetimib 10 mg til en signifikant reduksjon i totalkolesterol (13 %), LDL-kolesterol (19 %), Apo B (14 %) og TG (8 %) og økning i HDL-kolesterol (3 %) sammenlignet med placebo. I tillegg hadde ezetimib ingen effekt på plasmakonsentrasjonene av de fettløselige vitaminene A, D og E, ingen effekt på protrombintid og, i likhet med andre lipidsenkende midler, påvirket ezetimib ikke adrenokortikal produksjon av steroidhormoner.

Rosuvastatin

Virkningsmekanisme

Rosuvastatin er en selektiv og kompetitiv hemmer av HMG-CoA-reduktase, som er det hastighetsbestemmende enzymet som omdanner 3-hydroksy-3-metylglutarylkoenzym A til mevalonat, en forløper til kolesterol. Rosuvastatin virker hovedsakelig i lever, som er målorganet for kolesterolsenkning.

Rosuvastatin øker antallet hepatiske LDL-reseptorer på celleoverflaten, og forlenger derved opptak og katabolisme av LDL, samt hemmer den hepatiske syntesen av VLDL. Dermed reduseres det totale antallet VLDL- og LDL-partikler.

Farmakodynamiske effekter

Rosuvastatin reduserer forhøyet LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider, og øker HDL-kolesterol. Det senker også Apo B, non-HDL-C, VLDL-kolesterol, VLDL-TG og øker Apo A-I (se tabell 3). Rosuvastatin senker også ratio for LDL-kolesterol/HDL-kolesterol, totalkolesterol/HDL-kolesterol og non-HDL-kolesterol/HDL-kolesterol og Apo B/Apo A-I.

Tabell 2. Doserrespons hos pasienter med primær hyperkolesterolemi (type IIa og IIb) (justert gjennomsnittlig endring fra baseline i prosent)

Dose	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-HDL-C	Apo B	Apo A-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapeutisk effekt oppnås innen 1 uke fra behandlingsstart og 90 % av maksimal respons oppnås innen to uker. Maksimal respons oppnås vanligvis innen 4 uker og opprettholdes deretter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Rosuvastatin er effektiv hos voksne pasienter med hyperkolesterolemi, med og uten hypertriglyseridemi, uavhengig av etnisitet, kjønn eller alder og også i spesielle grupper som f.eks. diabetikere eller pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

I sammenstilte fase 3-data er rosuvastatin vist å være effektiv til behandling hos de fleste pasienter med type IIa og IIb hyperkolesterolemi (gjennomsnittlig baseline LDL-kolesterol ca. 4,8 mmol/l) i forhold til behandlingsmål fastsatt av European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Ca. 80 % av pasientene behandlet med 10 mg nådde behandlingsmålet for LDL-kolesterolnivå (EAS; < 3 mmol/l).

I en stor studie på pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, fikk 435 pasienter rosuvastatin fra 20 til 80 mg i et forsert titreringsdesign. Alle dosene viste en positiv effekt på lipidparametre og oppnåelse av fastsatte behandlingsmål. Etter titrering til en daglig dose på 40 mg (12 ukers behandling), var LDL-kolesterol redusert med 53 %. 33 % av pasientene nådde behandlingsmål for LDL-kolesterol nivåer (EAS; < 3 mmol/l).

I en åpen, forsert titreringsstudie ble effekten av behandling med rosuvastatin 20-40 mg evaluert hos 42 pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Gjennomsnittlig LDL-kolesterolreduksjon for hele gruppen var 22 %.

Rosuvastatin/ezetimib i kombinasjon

Klinisk effekt og sikkerhet

Kombinasjonen rosuvastatin med ezetimib 10 mg førte til større reduksjoner i LDL-kolesterol, og flere pasienter oppnådde LDL-kolesterolmålene. Dette er vist i en klinisk studie med 469 pasienter som ble randomisert til rosuvastatin alene eller i kombinasjon med ezetimib i 6 uker.

Kombinasjonen av rosuvastatin/ezetimib reduserte LDL-kolesterolet signifikant mer enn rosuvastatin (3,4 mmol/l vs 2,8 mmol/l). Andre komponenter i lipid/lipoproteinprofilen ble også signifikant ($p < 0,001$) forbedret med rosuvastatin/ezetimib. Begge behandlingene var generelt godt tolerert. En annen 6-ukers, randomisert, dobbeltblindet, klinisk parallellgruppestudie evaluerte sikkerhet og effekt av ezetimib (10 mg) lagt til stabil rosuvastatinbehandling sammenlignet med opptitrering av rosuvastatin fra 5 til 10 mg eller fra 10 til 20 mg.

Studiepopulasjonen inkluderte 440 pasienter med moderat høy/høy risiko for koronar hjertesykdom med LDL-kolesterolnivåer (LDL) høyere enn det som er anbefalt i National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (< 100 mg/dl for moderat høy/høyrisiko pasienter uten aterosklerotisk karsykdom eller < 70 mg/dl for høyrisiko pasienter med aterosklerotisk karsykdom). Samlede data viste at ezetimib lagt til stabil rosuvastatinbehandling 5 mg eller 10 mg reduserte LDL-kolesterol med 21 %. I kontrast førte en fordobling av rosuvastatin til 10 mg eller 20 mg til at LDL-kolesterolet ble redusert med 5,7 %. Individuelt reduserte ezetimib pluss rosuvastatin 5 mg LDL-kolesterol mer enn rosuvastatin 10 mg, og ezetimib pluss rosuvastatin 10 mg reduserte LDL-kolesterol mer enn rosuvastatin 20 mg. Sammenlignet med opptitrering av rosuvastatin førte tillegg av ezetimib til signifikant bedre oppnåelse av LDL-kolesterolnivåer på < 70 eller < 100 mg/dl og < 70 mg/dl hos alle pasienter og viste signifikant større reduksjoner i total kolesterol, lipoprotein-kolesterol med ikke-høy tetthet og apolipoprotein B, og resulterte i lignende effekter på andre lipidparametre. Sammenlignet med en opptitrering til en fordobling av rosuvastatindosen, førte ezetimib 10 mg lagt til stabil rosuvastatinbehandling på 5 mg eller 10 mg til større forbedringer i mange lipidparametre.

En aktivt kontrollert, randomisert, dobbeltblindet, dobbeldummy, multisenter, parallellarmstudie (LPS15021) ble utført på 452 pasienter med primær hyperkolesterolemi og med høy risiko eller svært høy risiko for hjerte- og karsykdom (CVD) og som ikke er tilstrekkelig kontrollert med stabil daglig dose av rosuvastatin eller ekvipotent statin på 10 mg eller 20 mg, uten annen lipidmodifiserende terapi (LMT).

I løpet av den 6-ukers dobbeltblindet behandlingsfasen ble:

- 208 høy risiko-pasienter randomisert til å motta 10 mg rosuvastatin sammen med 10 mg ezetimib som fastdose-kombinasjon (R10/E10, n=104) eller 20 mg rosuvastatin (R20, n=104).

- 244 svært høy risiko-pasienter randomisert til å motta 20 mg rosuvastatin sammen med 10 mg ezetimib som fastdose-kombinasjon (R20/E10, n=82) eller 40 mg rosuvastatin sammen med 10 mg ezetimib som fastdose-kombinasjon (R40/E10, n=79) eller 40 mg rosuvastatin (R40, n=83).

Det primære endepunktet var den prosentvise endringen i beregnet LDL-kolesterol, fra baseline til uke 6, i den modifiserte «intent-to-treat» (ITT) populasjonen.

I undergruppen for pasienter med svært høy risiko var gjennomsnittlig endring i LDL-kolesterol i minste kvadraters metode (LS) fra baseline til uke 6 -34,28 % for R40/E10-gruppen, -26,90 % for R20/E10-gruppen og -14,62 % for R40-gruppen. Fastdose-kombinasjon (R40/E10 eller R20/E10) demonstrerte overlegenhet over R40 med gjennomsnittlig LS forskjeller på henholdsvis -19,66 % ($p<0,001$) og -12,28 % ($p=0,015$).

I undergruppen for pasienter med høy risiko ble det også observert større reduksjon i LDL-kolesterol fra baseline til uke 6 hos de med fastdose-kombinasjon: Gjennomsnittlig LS endring på -27,02 % for R10/E10-gruppen og -21,82 % for R20-gruppen. Det ble observert en klinisk relevant reduksjon i LDL-kolesterol hos R10/E10-gruppen, selv om statistisk overlegenhet av R10/E10 *versus* R20 ikke kunne demonstreres (gjennomsnittlig LS forskjell på -5,20 %; $p=0,306$).

Etter ekskludering av data fra en avviksdeltaker i R10/E10-gruppen, var forskjellen i den prosentvise endringen av LDL-kolesterol mellom behandlingsgruppene statistisk signifikant i undergruppen for pasienter med høy risiko (gjennomsnittlig LS forskjell: R10/E10 *versus* R20: -8,84 %; $p=0,026$).

Samlet sikkerhetsfunn observert hos pasienter behandlet med alle tre styrkene av Zenon var i tråd med kjent sikkerhetsprofil for rosuvastatin og ezetimib.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Zenon i alle undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved behandling av forhøyet kolesterol (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pедиатrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke sett klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom de to komponentene i denne fastdose-kombinasjonen.

Gjennomsnittlig AUC og C_{max} -verdier for total rosuvastatin og ezetimib var ikke forskjellig mellom monoterapi og kombinasjonsgruppene med rosuvastatin 10 mg og ezetimib 10 mg.

Absorpsjon

Ezetimib

Etter oral administrering blir ezetimib raskt absorbert og i stor grad konjugert til et farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås innen 1 til 2 timer for ezetimibglukuronid og 4 til 12 timer for ezetimib. Absolutt biotilgjengelighet for ezetimib kan ikke bestemmes siden forbindelsen er praktisk talt uløselig i vandige injeksjonsvæsker.

Samtidig administrering av mat (fettrik eller fettfri kost) hadde ingen effekt på den orale biotilgjengeligheten av ezetimib administrert som 10 mg tabletter. Ezetimib kan gis med eller uten mat.

Rosuvastatin

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 5 timer etter oral administrering. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 20 %.

Distribusjon

Ezetimib

Ezetimib og ezetimibglukuronid er henholdsvis 99,7 % og 88 til 92 % bundet til humane plasmaproteiner.

Rosuvastatin

Rosuvastatin tas hovedsakelig opp i leveren, som er primært virkested for kolesterolsyntese og clearance av LDL-kolesterol. Distribusjonsvolumet er ca. 134 liter. Ca. 90 % av rosuvastatin bindes til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin.

Biotransformasjon

Ezetimib

Ezetimib metaboliseres primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (en fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (en fase I-reaksjon) er observert i alle studerte dyrearter. Ezetimib og ezetimibglukuronid er de viktigste legemiddelderiverte forbindelsene påvist i plasma, og utgjør henholdsvis omtrent 10 til 20 % og 80 til 90 % av det totale virkestoffet i plasma. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Halveringstiden for ezetimib og ezetimibglukuronid er omtrent 22 timer.

Rosuvastatin

Rosuvastatin metaboliseres i begrenset grad (ca. 10 %). *In vitro* metabolismestudier med humane hepatocytter indikerer at rosuvastatin i liten grad er et substrat for cytokrom P450-basert metabolisme. CYP2C9 var isoenzymet som hovedsakelig var involvert, med 2C19, 3A4 og 2D6 involvert i mindre grad. Identifiserte hovedmetabolitter er N-desmetylmetylmetabolitten og laktonmetabolitter. N-desmetylmetylmetabolitten er ca. 50 % mindre aktiv enn rosuvastatin, mens laktonformen anses å være klinisk inaktiv. Rosuvastatin står for mer enn 90 % av den sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktiviteten.

Eliminasjon

Ezetimib

Etter oral administrering av ¹⁴C-ezetimib (20 mg) til mennesker utgjorde total ezetimib omtrent 93 % av total radioaktivitet i plasma. Omtrent 78 % og 11 % av den administrerte radioaktiviteten ble gjenvunnet i henholdsvis feces og urin over en 10-dagers oppsamlingsperiode. Etter 48 timer var det ikke sporbare nivåer av radioaktivitet i plasma.

Rosuvastatin

Ca. 90 % av rosuvastatindosen skilles uforandret ut i feces (bestående av absorbert og ikke-absorbert virkestoff), og resten skilles ut i urinen. Ca. 5 % skilles ut uforandret i urin. Plasmaeliminashalveringstiden er ca. 19 timer. Eliminashalveringstiden øker ikke med høyere doser. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance er ca. 50 liter/time (variasjonskoeffisient 21,7 %). Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere, er membrantransportproteinet OATP-C involvert ved opptak av rosuvastatin i lever. Dette transportproteinet er viktig i den hepatiske eliminasjonen av rosuvastatin.

Linearitet: Systemisk eksponering for rosuvastatin øker doseproporsjonalt. Det er ingen endring i farmakokinetiske parametre etter gjentatte daglige doser.

Spesielle populasjoner:

Nedsatt leverfunksjon

Ezetimib

Etter en enkeltdose med 10 mg ezetimib økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,7 ganger hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 5 eller 6) sammenlignet med friske personer. I en 14-dagers studie med gjentatt dosering (10 mg daglig) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score 7 til 9), økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 4 ganger på dag 1 og dag 14 sammenlignet med friske personer. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ezetimib anbefales ikke til pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh score > 9) nedsatt leverfunksjon, på grunn av ukjent effekt av den økte eksponeringen for ezetimib hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Rosuvastatin

I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon, ble det ikke sett økt eksponering for rosuvastatin hos pasienter med Child-Pugh score på 7 eller lavere. Det ble imidlertid vist minst doblet systemisk eksponering hos to pasienter med Child-Pugh score på 8 og 9 sammenlignet med pasienter med lavere Child-Pugh score. Det finnes ikke data for pasienter med Child-Pugh score over 9.

Nedsatt nyrefunksjon

Ezetimib

Etter en enkeltdose med ezetimib 10 mg hos pasienter med alvorlig nyresykdom ($n = 8$; gjennomsnittlig $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) økte gjennomsnittlig AUC for total ezetimib omtrent 1,5 ganger sammenlignet med friske individer ($n = 9$). Dette resultatet vurderes ikke som klinisk signifikant. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Ytterligere en pasient i denne studien (post-renal transplantasjon og som fikk flere forskjellige legemidler, inklusive ciklosporin) hadde en 12 ganger økning i eksponering for total ezetimib.

Rosuvastatin

I en studie med pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, hadde lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ingen påvirkning på plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin eller N-desmetylmetabolitten. Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) hadde imidlertid en 3-doblet økning i plasmakonsentrasjon og en 9-doblet økning i N-desmetylmetabolittkonsentrasjonen sammenlignet med friske frivillige. Steady-state plasmakonsentrasjon for rosuvastatin hos pasienter som gjennomgår hemodialyse var ca. 50 % større sammenlignet med friske frivillige.

Alder og kjønn

Ezetimib

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er omtrent 2 ganger høyere hos eldre (≥ 65 år) enn hos yngre (18 til 45 år). LDL-kolesterol-reduksjonen og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom eldre og yngre personer behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Plasmakonsentrasjonen av total ezetimib er noe høyere (omtrent 20 %) hos kvinner enn hos menn. Reduksjonen av LDL-kolesterol og sikkerhetsprofilen er sammenlignbar mellom kvinner og menn behandlet med ezetimib. Ingen dosejustering er derfor nødvendig i forhold til kjønn.

Rosuvastatin

Det er ikke sett noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for rosuvastatin med hensyn på alder og kjønn hos voksne.

Pediatrisk populasjon

Ezetimib

Farmakokinetikken til ezetimibe er lik mellom barn ≥ 6 år og voksne. Farmakokinetiske data i pediatrisk populasjon < 6 år er ikke tilgjengelige. Klinisk erfaring hos barn og ungdom inkluderer pasienter med HoFH, HeFH eller sitosterolemi.

Rosuvastatin

To farmakokinetiske studier med rosuvastatin (gitt som tabletter) hos pediatriske pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi i alderen 10-17 eller 6-17 år (totalt 214 pasienter) viste at eksponering hos pediatriske pasienter viser seg å være sammenlignbar med eller lavere enn hos voksne pasienter. Eksponering av rosuvastatin viste seg å være forutsigbar i forhold til dose og tid over en 2-års periode.

Etnisitet

Rosuvastatin

Farmakokinetikkstudier viser omtrent en fordobling av median AUC og C_{max} hos asiater (japanere, kinesere, filippinere, vietnamesere og koreanere) sammenlignet med kaukasiere. Asiat-indere viser en økning på ca. 1,3 ganger median AUC og C_{max} . En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken mellom kaukasiere og svarte grupper.

Genetisk polymorfisme

Rosuvastatin

Bruken av HMG-CoA reductasehemmere, inkludert rosuvastatin, involverer OATP1B1- og BCRP-transportproteiner. Hos pasienter med genetisk polymorfi i SLCO1B1 (OATP1B1) og/eller ABCG2 (BCRP) er det en risiko for økt rosuvastatineksponering. Individuelle polymorfier i SLCO1B1 c.521CC og ABCG2 c.421AA er forbundet med en høyere rosuvastatineksponering (AUC) sammenlignet med genotypene SLCO1B1 c.521CC eller ABCG2 c.421CC. Denne spesifikke genotypingen er ikke etablert i klinisk praksis, men for pasienter der det foreligger kunnskap om at de har disse typene polymorfier, anbefales en lavere daglig dose rosuvastatin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studier hvor statiner og ezetimib ble gitt samtidig, var de toksiske effektene som ble sett i hovedsak de som typisk observeres i sammenheng med statiner. Noen av de toksiske effektene var mer uttalte enn de som er sett ved behandling med statiner alene. Dette tilskrives farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig behandling. Ingen slike interaksjoner forekom i de kliniske studiene. Myopati forekom hos rotter kun etter eksponering for doser som var flere ganger høyere enn terapeutisk dose hos mennesker (omtrent 20 ganger AUC-nivået for statiner og 500 til 2000 ganger AUC-nivået for de aktive metabolittene).

Samtidig behandling med statiner og ezetimib var ikke teratogent hos rotter. Hos drektige kaniner ble det sett et lavt antall skjelettdeformiteter (sammenvokste torakale og kaudale virvler, redusert antall kaudale virvler).

I en serie med *in vivo*- og *in vitro*-tester viste ezetimib, gitt alene eller sammen med statiner, ikke gentoksisk potensial.

Ezetimib

Dyrestudier av kronisk toksisitet av ezetimib identifiserte ikke noe målorgan for toksiske effekter. Hos hunder behandlet i fire uker med ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dag) økte kolesterolkonsentrasjonen i cystisk galle med en faktor på 2,5 til 3,5. Likevel ble det i en ettårsstudie med hunder med doser opptil 300 mg/kg/dag, ikke sett noen økning i forekomsten av gallestein eller andre hepatobiliære effekter. Betydningen av disse funnene for mennesker er ikke kjent. En risiko for dannelse av gallestein ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Langvarige karsinogenitetsstudier med ezetimib var negative.

Ezetimib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- og hunnrotter, og er heller ikke vist å være teratogent hos rotter eller kaniner, eller å påvirke prenatal eller postnatal utvikling. Ezetimib passerer placentabarrieren hos drektige rotter og kaniner etter gjentatt dosering med 1000 mg/kg/dag.

Rosuvastatin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gentoksisitet og karsinogenitet. Spesifikke tester for effekter på hERG har ikke blitt evaluert. Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr utsatt for doser tilsvarende kliniske doser, er som følger: I toksisitetsstudier med gjentatte doser ble histopatologiske forandringer i leveren, trolig grunnet den farmakologiske effekten av rosuvastatin, observert hos mus, rotter og i mindre grad med virkning i galleblæren hos hunder, men ikke hos aper. I tillegg ble testikulær toksisitet observert hos aper og hunder ved høyere doser. Reproduksjonstoksikitet ble sett hos rotter i form av redusert kullstørrelse, vekt og overlevelse for avkommet ved maternelt toksiske doser ved systemisk eksponering mange ganger høyere enn terapeutisk dose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Zenon 10 mg/10 mg

Kjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumlaurylsulfat

Povidon

Kolloidal silika

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose (E464)

Makrogol

Titandioksid (E171)

Talkum (E553)

Zenon 20 mg/10 mg

Kjerne:

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Povidon
Kolloidal silika
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose (E464)
Makrogol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553)
Gult jernoksid (E172)

Zenon 40 mg/10 mg

Kjerne:

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumlaurylsulfat
Povidon
Kolloidal silika
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose (E464)
Makrogol
Titandioksid (E171)
Talkum (E553)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet og lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blister
Pakningsstørrelser: 10, 15, 30, 60, 90, 100 filmdrasjerte tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

sanofi-aventis Norge AS
Postboks 133
1325 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg/10 mg: 17-11975
10 mg/20 mg: 17-11976
10 mg/40 mg: 17-11977

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

30.10.2024