SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Suvezen 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Suvezen 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Suvezen 10 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 210,9 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Suvezen 20 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 268,9 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Suvezen 40 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 384,8 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)
Suvezen 10 mg/10 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9,1 mm.
Suvezen 20 mg/10 mg: gele tot lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9,9 mm.
Suvezen 40 mg/10 mg: roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 11,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire hypercholesterolemie/homozygote familiale hypercholesterolemie (HoFH)
Suvezen is geïndiceerd als aanvulling op een dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of homozygote familiale hypercholesterolemie bij volwassen patiënten:

- die niet voldoende onder controle zijn met een statine alleen,
- die voldoende onder controle zijn met rosuvastatine en ezetimibe gelijktijdig toegediend in dezelfde dosis als in de vaste combinatie, maar als afzonderlijke producten.

Preventie van cardiovasculaire voorvallen
Suvezen is geïndiceerd als substitutietherapie bij volwassen patiënten die afdoende onder controle zijn met het gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en ezetimibe, in dezelfde dosis als de vaste dosiscombinatie, maar momenteel toegediend als afzonderlijke middelen voor het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen met coronaire hartziekte (coronary heart disease, CHD) en een voorgeschiedenis van acuut coronairsyndroom (ACS).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De patiënt dient een gepast lipidenverlagend dieet te volgen dat tijdens de behandeling met Suvezen dient voortgezet te worden.

Suvezen is niet geschikt als initiële behandeling.

Wanneer Suvezen geïndiceerd is voor patiënten die niet onder controle zijn met een statine alleen, moet de dosis van Suvezen individueel bepaald worden volgens de beoogde lipidenwaarden en de respons van de patiënt.

Wanneer Suvezen geïndiceerd is voor patiënten die rosuvastatine en ezetimibe gelijktijdig toegediend krijgen als afzonderlijke producten, dient een initiatie van behandeling in dezelfde dosis opgestart te worden. Indien een dosisaanpassing nodig is, dient dit uitgevoerd te worden met behulp van de monocomponenten; na het vaststellen van de juiste doses is de overstap naar de vaste dosiscombinatie aan de gepaste sterkte mogelijk.

De patiënt dient de tablet te gebruiken die overeenkomt met de sterkte van de vorige behandeling.

De aanbevolen dosering is één tablet Suvezen per dag.

Gelijktijdige toediening met galzuur complexvormers
De dosering van Suvezen dient plaats te vinden ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na de toediening van een galzuur complexvormer (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Suvezen bij kinderen jonger dan 18 jaar werd nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2), doch er kan geen aanbeveling gedaan worden betreffende de posologie.

Ouderen
Een startdosis van 5 mg rosuvastatine wordt aanbevolen bij patiënten >70 jaar (zie rubriek 4.4). De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Een initiatie van behandeling of dosisaanpassing, indien nodig, dient te worden uitgevoerd met behulp van de monocomponenten; na het vaststellen van de juiste doses is de overstap naar de vaste dosiscombinatie aan de gepaste sterkte mogelijk.

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte afgenomen leverfunctie (Child-Pugh score 5 tot 6). Een behandeling met Suvezen wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pugh score 7 tot 9) of ernstige (Child-Pugh score >9) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 5.2). Suvezen is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte verminderde nierfunctie.
De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <60 ml/min).
Bij patiënten met een matige verminderde nierfunctie is de dosis van 40 mg/10 mg gecontra-indiceerd. Het gebruik van Suvezen bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie is gecontra-indiceerd voor alle doses (zie rubriek 4.3 en 5.2).
Ras
Bij Aziatische proefpersonen is een toename waargenomen van de blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.4 en 5.2). De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine voor patiënten van Aziatische origine. De combinatie met vaste dosis is niet geschikt als initiële behandeling. Gebruik monocomponentpreparaten van de geneesmiddelen om de behandeling op te starten of de dosis aan te passen. Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Genetisch polymorfisme
Er is van bepaalde soorten genetisch polymorfisme bekend dat deze kunnen leiden tot toegenomen blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Bij patiënten waarvan bekend is dat zij dergelijke soorten polymorfisme hebben, wordt een lagere dagelijkse dosis Suvezen aanbevolen.

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie
De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie (zie rubriek 4.4). De combinatie met vaste dosis is niet geschikt als initiële behandeling. Gebruik monocomponentpreparaten van de geneesmiddelen om de behandeling op te starten of de dosis aan te passen.
Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn bij sommige van deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige behandeling
Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bijv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (waaronder rabdomyolyse) neemt toe wanneer Suvezen gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneeskundige producten die de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen doen toenemen als gevolg van interacties met deze transporteiwitten (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir; zie rubriek 4.4 en 4.5).
Overweeg waar mogelijk alternatieve medicatie en, indien nodig, overweeg een tijdelijke stopzetting van de behandeling met Suvezen. In situaties waarbij het gelijktijdig toedienen van deze geneeskundige producten met Suvezen niet kan worden vermeden, dient men de voordelen en het risico van gelijktijdige behandeling en dosisaanpassingen van rosuvastatine zorgvuldig af te wegen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening
De toedieningsweg is oraal. Suvezen kan op ieder moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. Men dient de tablet in zijn geheel door te slikken met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.6).
- Actieve leverziekte of onverklaarbare aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en eender welke verhoging van serumtransaminasen die hoger is dan 3x de bovenlimiet van normaal (upper limit of normal, ULN) (zie rubriek 4.4).
- Bij patiënten met ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) (zie rubriek 4.4).
- Bij patiënten met myopathie (zie rubriek 4.4).
- Bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir krijgen (zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van ledipasvir/sofosbuvir krijgen (zie rubriek 4.5).
- Bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken (zie rubriek 4.5).

De 40 mg/10 mg dosis is gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren zijn onder andere:

- Matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <60 ml/min).
- Hypothyroïdie.
- Een persoonlijke of familievoorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen.
- Een voorgeschiedenis van musculaire toxiciteit bij andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten.
- Alcoholmisbruik.
- Situaties waarin een toename kan plaatsvinden in de plasmaniveaus van rosuvastatine.
- Aziatische patiënten.
- Gelijktijdig gebruik van fibraten.

(zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de skeletspieren
Invloed op de skeletspieren, bijv. myalgie, myopathie en, zelden, rabdomyolyse, werd gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld, bij alle doses en met name bij doses >20 mg. Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers ligt het aantal meldingen van rabdomyolyse in samenhang met rosuvastatine bij post-marketing gebruik hoger bij de dosis van 40 mg.
Bij post-marketingervaring met ezetimibe zijn gevallen gemeld van myopathie en rabdomyolyse. Echter wordt rabdomyolyse slechts zeer zelden gemeld bij ezetimibe monotherapie, en zeer zelden bij de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat zij een verhoogd risico op rabdomyolyse met zich meebrengen.

Heeft men een vermoeden van myopathie gebaseerd op spiersymptomen, of is dit bevestigd door een creatinefosfokinasewaarde (creatine phosphokinase, CPK), laat de patiënt dan onmiddellijk stoppen met het gebruik van Suvezen en eender welke ander middel dat gelijktijdig wordt gebruikt. Alle patiënten die starten met een behandeling met Suvezen dienen te worden geïnformeerd over het risico op myopathie; daarnaast dienen zij te weten dat zij onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct moeten melden (zie rubriek 4.8).

In enkele gevallen is gemeld dat statines nieuwe myasthenia gravis of oculaire myasthenie induceren of de bestaande aandoening verergeren (zie rubriek 4.8). Suvezen moet worden stopgezet als symptomen verergeren. Er werden heropflakkeringen gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Creatinekinase-metingen
Men dient de creatinekinase (CK) niet te meten na inspannende lichaamsbeweging of in aanwezigheid van een andere plausibele oorzaak van een verhoogd CK, aangezien dit de interpretatie van het resultaat kan verstoren. Is er een belangrijke verhoging van CK-waarden bij baseline (>5 x ULN), voer dan een bevestigende test uit binnen 5-7 dagen. Als de herhaalde test een baseline CK >5 x ULN bevestigt, start dan niet met de behandeling.

Vóór de behandeling
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rabdomyolyse. Dergelijke factoren zijn onder andere:

- verminderde nierfunctie,

- hypothyroïdie,
- een persoonlijke of familievoorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen,
- een voorgeschiedenis van musculaire toxiciteit bij andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten,
- alcoholmisbruik,
- leeftijd >70 jaar,
- situaties waarin een verhoging van de plasmawaarden kan optreden (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.2),
- gelijktijdig gebruik van fibraten.

Bij dergelijke patiënten moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen mogelijke voordelen, en is klinische monitoring aanbevolen. Zijn de CK-waarden in aanzienlijke mate verhoogd bij baseline (>5 x ULN), start dan niet met de behandeling.

Tijdens de behandeling
Vraag patiënten om direct melding te maken als zij onverklaarbare spierpijn, zwakte of krampen in de spieren ervaren, met name in samenhang met malaise of koorts. Bij deze patiënten dient men de CK-waarden te meten. Stop met de behandeling als de CK-waarden duidelijk verhoogd zijn (>5 x ULN) of als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks onwelbevinden veroorzaken (zelfs als de CK-waarden </=5 x ULN zijn). Zijn de symptomen opgelost en de CK-waarden teruggekeerd naar normaal, overweeg dan opnieuw te starten met rosuvastatine of een alternatieve HMG-CoA reductaseremmer aan de laagste dosis, en met nauwgezet monitoren van de patiënt. Het routinematig monitoren van de CK-waarden bij asymptomatische patiënten is niet nodig.
Er wordt zeer zelden melding gemaakt van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (immune-medicated necrotising myopathy, IMNM) tijdens of na een behandeling met statines, waaronder rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door proximale spierzwakte en een verhoogd serumcreatinekinase, wat voortduurt zelfs nadat de statinebehandeling werd stopgezet.

Klinische onderzoeken hebben geen bewijs aangetoond van toegenomen invloed op skeletspieren bij het kleine aantal patiënten dat rosuvastatine naast een gelijktijdige behandeling ontving. Echter is wel een toename waargenomen in de incidentie van myositis en myopathie bij patiënten die andere HMG-CoA reductaseremmers ontvingen naast fibrinezuurderivaten, zoals gemfibrozil, cyclosporine, nicotinezuur, antischimmelmiddelen op basis van azolen, proteaseremmers en macroliden.
Gemfibrozil zorgt voor een hoger risico op myopathie wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt met sommige HMG-CoA reductaseremmers. De combinatie van rosuvastatine en gemfibrozil wordt daarom niet aanbevolen. Het voordeel van verdere wijzigingen in vetwaarden door het gecombineerde gebruik van rosuvastatine met fibraten of niacine moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties. De 40 mg dosis rosuvastatine is gecontra-indiceerd met het gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.5 en 4.8).
Suvezen dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die myopathie suggereert of predisponerend is voor de ontwikkeling van nierfalen secundair aan rabdomyolyse (bijv. sepsis, hypotensie, een grote chirurgische ingreep, trauma, ernstige metabole, endocriene en elektrolytenaandoeningen; of ongecontroleerde insulten).

Invloed op de lever
In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening werden bij patiënten die ezetimibe met een statine ontvingen, opeenvolgende verhogingen van transaminase (≥3 × de bovenlimiet van normaal [upper limit of normal, ULN]) waargenomen.
Aanbevolen wordt om leverfunctietests uit te voeren voorafgaand aan en 3 maanden na initiatie van de behandeling. Stop met rosuvastatine of verlaag de dosis als de transaminasewaarde in het serum hoger is dan 3 maal de bovenlimiet van normaal. Het aantal meldingen van ernstige voorvallen met de lever (voornamelijk bestaand uit toegenomen hepatische transaminasen) bij post-marketinggebruik is hoger bij de dosis van 40 mg.
Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie veroorzaakt door hypothyroïdie of nefrotisch syndroom dient de onderliggende ziekte te worden behandeld alvorens men start met de behandeling met rosuvastatine.

Als gevolg van de onbekende effecten van verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige afgenomen leverfunctie wordt Suvezen niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Leverziekte en alcohol
Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers dient men rosuvastatine voorzichtig te gebruiken bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol consumeren en/of die een voorgeschiedenis hebben van leverziekte.

Invloed op de nieren
Proteïnurie, vastgesteld door middel van een dipstick test en vooral tubulair van origine, is waargenomen bij patiënten die worden behandeld met hogere doses rosuvastatine, met name 40 mg; in de meeste gevallen was dit voorbijgaand of intermitterend. Van proteïnurie is niet aangetoond dat dit een acute of progressieve nierziekte voorspelt (zie rubriek 4.8). Het aantal meldingen van ernstige voorvallen met de nieren bij post-marketinggebruik is hoger bij de dosis van 40 mg. Overweeg de nierfunctie te beoordelen tijdens de routinematige controle van patiënten die worden behandeld met de dosis van 40 mg.

Diabetes mellitus
Er is enig bewijs dat suggereert dat statines als een klasse de bloedglucose doen toenemen, en bij sommige patiënten die een hoog risico lopen op toekomstige diabetes kan dit een hyperglykemische waarde veroorzaken waarbij formele diabeteszorg van toepassing is. Dit risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculair risico met statines; het mag daarom geen reden zijn voor het stoppen met de statinebehandeling. Patiënten die risico lopen (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, gestegen triglyceriden, hypertensie) dienen te worden opgevolgd, zowel klinisch als biochemisch, overeenkomstig de nationale richtlijnen.
Tijdens het JUPITER-onderzoek was de gemelde algehele frequentie van diabetes mellitus 2,8% bij rosuvastatine en 2,3% bij placebo, voornamelijk bij patiënten met een nuchtere glucosewaarde van 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Interstitiële longziekte
Bij sommige statines zijn buitengewone gevallen van interstitiële longziekte gemeld, met name bij behandeling op lange termijn (zie rubriek 4.8). Mogelijke kenmerken kunnen onder andere zijn: dyspneu, niet-productieve hoest en afname van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Wordt er vermoed dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, stop dan met de statinebehandeling.

Ernstige cutane bijwerkingen
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), welke levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld bij het gebruik van rosuvastatine.
Tijdens het voorschrijven dient men de patiënt te informeren over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties, en men dient de patiënt nauwgezet te controleren. Indien tekenen en symptomen verschijnen die deze reactie suggereren, stop dan onmiddellijk met Suvezen en overweeg een alternatieve behandeling.
Heeft de patiënt door het gebruik van Suvezen een ernstige reactie ontwikkeld, zoals SJS of DRESS, dan mag de behandeling met Suvezen bij deze patiënt nooit opnieuw gestart worden

Proteaseremmers
Er is een toegenomen systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen bij proefpersonen die rosuvastatine gelijktijdig gebruikten met diverse proteaseremmers in combinatie met ritonavir. Overweeg zowel het voordeel van de vetverlaging door Suvezen te gebruiken bij HIV-patiënten die proteaseremmers ontvangen, als de mogelijkheid van verhoogde plasmaconcentraties rosuvastatine bij het initiëren en optitreren van de doses rosuvastatine bij patiënten die met proteaseremmers worden behandeld. Het gelijktijdig gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen tenzij de dosis rosuvastatine wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Fibraten
De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend met fibraten zijn niet vastgesteld (zie hierboven en rubriek 4.3 en 4.5).

Wordt cholelithiase vermoed bij een patiënt die Suvezen en fenofibraat toegediend krijgt, onderzoek dan de galblaasfunctie en stop met deze behandeling (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Anticoagulantia
Wordt Suvezen toegevoegd aan warfarine, een andere anticoagulant met coumarine of fluindione, controleer dan op gepaste wijze de internationale genormaliseerde ratio (INR) (zie rubriek 4.5).

Fusidinezuur
Suvezen mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen met een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel is, dient men de statinebehandeling stop te zetten tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur. Gevallen van rabdomyolyse (waaronder enkele fatale) zijn gemeld bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines ontvingen (zie rubriek 4.5). Adviseer de patiënt onmiddellijk medische hulp te zoeken als hij of zij symptomen ervaart van spierzwakte, pijn of gevoeligheid van de spieren.
De behandeling met statines kan opnieuw worden gestart zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur.
In buitengewone omstandigheden waarbij langdurig gebruik van systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. Voor het behandelen van ernstige infecties, dient men de noodzaak voor het gelijktijdig gebruik van Suvezen en fusidinezuur te overwegen per individueel geval en onder nauwgezet medisch toezicht.

Ras
Farmacokinetisch onderzoek toont een toename aan van de blootstelling aan rosuvastatine bij Aziatische proefpersonen, in vergelijking met Kaukasische proefpersonen (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten
Suvezen wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar, wegens onvoldoende gegevens betreffende de veiligheid en werkzaamheid.

Suvezen bevat lactose en natrium
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde combinaties

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir:
Gelijktijdige toediening van rosuvastatine met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is gecontra-indiceerd, omdat in een klinische geneesmiddeleninteractiestudie bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat herhaalde eenmaal daagse toedieningen van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de blootstelling aan rosuvastatine 7,4-voudig verhogen (zie tabel 1), wat gepaard gaat met een verhoogd risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse (zie rubriek 4.3).

Ledipasvir/sofosbuvir:
Gelijktijdige toediening van rosuvastatine met ledipasvir/sofosbuvir kan de concentratie van rosuvastatine (meervoudige verhogingen van de AUC) aanzienlijk verhogen, wat gepaard gaat met een verhoogd risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine
Gelijktijdige toediening van Suvezen met ciclosporine is gecontra-indiceerd vanwege de rosuvastatine (zie rubriek 4.3). Tijdens gelijktijdige behandeling van rosuvastatine en ciclosporine, waren de rosuvastatine AUC-waarden gemiddeld 7 maal hoger dan de waarden die bij gezonde vrijwilligers werden waargenomen (zie tabel 1). Gelijktijdige toediening had geen effect op de plasmaconcentraties van ciclosporine.

In een onderzoek met acht patiënten die een niertransplantaat hadden ontvangen, met een creatinineklaring >50 ml/min op een stabiele dosis ciclosporine, resulteerde een enkele dosis 10 mg ezetimibe in een 3,4-voudige (bereik van 2,3- tot 7,9-voudig) toename in gemiddelde AUC voor totale ezetimibe, in vergelijking met een gezonde controlepopulatie die enkel ezetimibe ontving in een ander onderzoek (n = 17). In een ander onderzoek vertoonde een patiënt voor niertransplantatie met ernstige verminderde nierfunctie, die ciclosporine en verschillende andere medicatie gebruikte, een 12-voudig grotere blootstelling aan totale ezetimibe, in vergelijking met gelijktijdige controlepersonen die enkel ezetimibe ontvingen. Tijdens een cross-over-onderzoek van twee perioden met twaalf gezonde proefpersonen resulteerde het dagelijks toedienen van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een enkele dosis 100 mg ciclosporine op dag 7 in een gemiddelde toename van 15% in ciclosporine AUC (bereik van 10% afname tot 51% toename), in vergelijking met een enkele dosis 100 mg ciclosporine. Er werd geen controleonderzoek uitgevoerd naar het effect van gelijktijdige toediening van ezetimibe en de blootstelling aan ciclosporine bij patiënten met een niertransplantaat.

Niet-aanbevolen combinaties

Fibraten en andere lipidenverlagende producten
Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe ontvangen, dienen artsen zich bewust te zijn van het mogelijke risico op cholelithiase en galblaasziekte (zie

rubriek 4.4 en 4.8). Wordt cholelithiase vermoed bij een patiënt die ezetimibe en fenofibraat toegediend krijgt, onderzoek dan de galblaasfunctie en stop met deze behandeling (zie rubriek 4.8). Gelijktijdig gebruik van fenofibraat of gemfibrozil leidt tot enige toename van de totale ezetimibeconcentratie (respectievelijk ongeveer 1,5- tot 1,7-voudig).
Gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet onderzocht. Fibraten kunnen de uitscheiding van cholesterol in de gal verhogen, wat leidt tot cholelithiase. In dieronderzoek deed ezetimibe soms de cholesterol in de gal toenemen, maar niet bij alle diersoorten (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico in samenhang met het therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil resulteerde in een 2-voudige toename van rosuvastatine C_{max} en AUC (zie rubriek 4.4). Afgaande op gegevens uit specifieke interactieonderzoeken wordt met fenofibraat geen farmacokinetisch relevante interactie verwacht, hoewel er wel een farmacodynamische interactie kan optreden. Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doses (> of gelijk aan 1 g/dag) niacine (nicotinezuur) vergroten het risico op myopathie bij gelijktijdig gebruik met een HMG-CoA reductaseremmer, mogelijk omdat zij myopathie kunnen veroorzaken wanneer afzonderlijk gebruikt. De 40 mg/10 mg dosis is gecontra-indiceerd bij het gelijktijdig gebruik van een fibraat (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Proteaseremmers
Hoewel het exacte werkingsmechanisme van de interactie niet bekend is, kan gelijktijdig gebruik van een proteaseremmer de blootstelling aan rosuvastatine sterk vergroten (zie tabel 1). In een farmacokinetisch onderzoek werd het gelijktijdig toedienen van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met respectievelijk een ongeveer drievoudige en zevenvoudige toename in rosuvastatine AUC en C_{max}. Het gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige proteaseremmers kan worden overwogen na het zorgvuldig afwegen van aanpassingen van de dosis rosuvastatine, gebaseerd op de verwachte toename in blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5, tabel 1).

Transporteiwitremmers
Rusovastatine is een substraat van bepaalde transporteiwitten, waaronder de hepatische opname transporter OATP1B1 en efflux transporter BCRP. Gelijktijdige toediening van rosuvastatine met geneesmiddelen die deze transporteiwitten blokkeren, kan leiden tot een verhoogde plasmaconcentratie rosuvastatine en een groter risico op myopathie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.5, tabel 1).

Fusidinezuur
Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan toenemen bij het gelijktijdig toedienen van systemisch fusidinezuur met statines. Het werkingsmechanisme van deze interactie (of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is, of beide) is nog niet bekend. Gevallen van rabdomyolyse (waaronder enkele fatale) zijn gemeld bij patiënten die deze combinatie ontvingen.
Is een behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk, stop dan met de behandeling met rosuvastatine gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Andere interacties

Cytochroom P450 enzymen
Resultaten van *in vitro* en *in vivo* onderzoeken tonen aan dat rosuvastatine noch een remmer, noch een inductor is van cytochroom P450 iso-enzymen. Daarnaast is rosuvastatine een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geneesmiddelinteracties als resultaat van cytochroom P450-gemedieerd metabolisme niet verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en hetzij fluconazol (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4), hetzij ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

In preklinische onderzoeken is aangetoond dat ezetimibe cytochroom P450 geneesmiddelmetaboliserende enzymen niet activeert. Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij worden gemetaboliseerd door cytochromen P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, en 3A4, of n-acetyltransferase.

Antacida
De gelijktijdige toediening van antacida deed de mate van absorptie van ezetimibe afnemen, maar had geen effect op de biobeschikbaarheid van ezetimibe. De afname in de mate van absorptie wordt niet als klinisch belangrijk beschouwd.
Het gelijktijdig toedienen van rosuvastatine met een antacidumsuspensie die aluminium en magnesiumhydroxide bevat, resulteerde in een afname van de plasmaconcentratie rosuvastatine van ongeveer 50%. Dit effect werd gematigd als het antacidum 2 uur na de rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie is niet onderzocht.

Colestyramine
Gelijktijdige toediening van colestyramine verminderde het gemiddelde gebied onder de curve (AUC) van totale ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide) met ongeveer 55%. De incrementele afname van low – density lipoproteïne cholesterol (LDL – C) als gevolg van de toevoeging van ezetimibe aan colestyramine kan door deze interactie worden verminderd (zie rubriek 4.2).

Anticoagulantia, vitamine K antagonisten
Gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal per dag) had geen belangrijk effect op de biobeschikbaarheid van warfarine en protrombinetijd in een onderzoek met twaalf gezonde volwassen mannen. Er zijn echter post-marketing meldingen van toename van het internationale genormaliseerde ratio (INR) bij patiënten bij wie ezetimibe werd toegevoegd aan warfarine of fluindione. Wordt Suvezen toegevoegd aan warfarine, een andere anticoagulant met coumarine of fluindione, controleer dan de INR op gepaste wijze (zie rubriek 4.4).
Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers kan de initiatie van behandeling of optitratie van rosuvastatine bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijv. Warfarine of een andere anticoagulant op basis van coumarine) leiden tot een toename van de internationale genormaliseerde ratio (INR). Het stopzetten of aftitreren van rosuvastatine kan leiden tot een afname in INR. In zulke situaties is het wenselijk de INR op gepaste wijze te controleren.

Clopidogrel
Het is aangetoond dat clopidogrel de rosuvastatineblootstelling bij patiënten 2 maal (AUC) en 1,3 maal (Cmax) verhoogt na toediening van een dosis van 300 mg clopidogrel en 1,4 maal (AUC) zonder effect op de Cmax na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel.

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

Erytromycine
Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en erytromycine leidde tot een afname van 20% in $AUC_{(0-t)}$ en een afname van 30% in C_{max} van rosuvastatine. Deze interactie wordt mogelijk veroorzaakt door de toename in darmmotiliteit die door erytromycine wordt veroorzaakt.

Orale contraceptie/hormoon substitutietherapie (HRT)
Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en een oraal contraceptivum resulteerde in een toename van ethinylestradiol en norgestrel AUC van

respectievelijk 26% en 34%. Men dient deze verhoogde plasmawaarden in overweging te nemen bij het kiezen van een dosis voor orale contraceptie. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor vrouwen die gelijktijdig rosuvastatine en HRT gebruiken; daarom kan een vergelijkbaar effect niet worden uitgesloten. De combinatie is echter uitgebreid gebruikt bij vrouwen in klinische onderzoeken en deze werd goed verdragen.
In klinische interactieonderzoeken had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Andere geneesmiddelen
Op basis van gegevens uit specifieke interactieonderzoeken met rosuvastatine wordt geen klinisch relevante interactie met digoxine verwacht. In klinische interactieonderzoeken had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfan, digoxine, glipizide, tolbutamide of midazolam, tijdens gelijktijdige toediening. Gelijktijdige toediening van cimetidine met ezetimibe had geen effect op de biobeschikbaarheid van ezetimibe.

Rosuvastatine/ezetimibe: Het gelijktijdig gebruik van 10 mg rosuvastatine en 10 mg ezetimibe resulteerde in een 1,2-voudige toename van de AUC van rosuvastatine bij personen met hypercholesterolemie (tabel 1). Een farmacodynamische interactie, in termen van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Interacties waardoor dosisaanpassing van rosuvastatine nodig is (zie ook tabel 1*):*
Is het nodig om rosuvastatine gelijktijdig te gebruiken met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de blootstelling aan rosuvastine verhogen, pas dan de doses aan. Beginnen met een dosis van 5 mg rosuvastatine eenmaal daags als de verwachte toename in blootstelling (AUC) ongeveer 2-voudig of hoger is. De maximale dagelijkse dosis moet worden aangepast zodat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine naar waarschijnlijkheid niet hoger is dan die van een dagelijkse dosis 40 mg rosuvastatine zonder geneesmiddelen die interactie veroorzaken; bijvoorbeeld een dosis 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige toename), en een dosis 10 mg rosuvastatine in combinatie met ritonavir/atazanavir (3,1-voudige toename).

Tabel 1 Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; op volgorde van afnemende magnitude), gebaseerd op gepubliceerde klinische onderzoeken

Dosisschema geneesmiddel dat interactie veroorzaakt	**Dosisschema rosuvastatine**	**Verandering in rosuvastatine AUC***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) éénmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voudig ↑
Ciclosporine 75 mg BID tot 200 mg BID, 6 maanden	10 mg OD, 10 dagen	7,1-voudig ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 dagen	5 mg, enkele dosis	5,2-voudig ↑
Belumosudil 200 mg éénmaal daags, 4 dagen	10 mg, enkele dosis	4.6-voudig ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dagen	5 mg, enkele dosis	3,8-voudig ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voudig ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkele dosis	2,7-voudig ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voudig ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voudig ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagen	5 mg OD, 7 dagen	2,2-voudig ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagen	20 mg OD, 7 dagen	2,1 voudig ↑
Clopidogrel 300 mg laaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voudig ↑
Clopidogrel 300 mg laaddosis, gevolgd door 75 mg OD, 7 dagen	40 mg, OD	2-voudig ↑, 1,4-voudig ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	80 mg, enkele dosis	1,9-voudig ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voudig ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dagen	10 mg OD, 7 dagen	1,5-voudig ↑

Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voudig ↑
Dronedaron 400 mg BID	Niet beschikbaar	1,4-voudig ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	**1,4-voudig ↑
Ezetimibe 10 mg OD, 14 dagen	10 mg, OD, 14 dagen	**1,2-voudig ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dagen	10 mg, enkele dosis	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dagen	40 mg, 7 dagen	↔
Silymarine 140 mg TID, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	↔
Fenofibraat 67 mg TID, 7 dagen	10 mg, 7 dagen	↔
Rifampicine 450 mg OD, 7 dagen	20 mg, enkele dosis	↔
Ketoconazol 200 mg BID, 7 dagen	80 mg, enkele dosis	↔
Fluconazol 200 mg OD, 11 dagen	80 mg, enkele dosis	↔
Erytromycine 500 mg QID, 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20% ↓
Baicaline 50 mg TID, 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓
*Gegevens weergegeven als x-voudige verandering vertegenwoordigen een simpele verhouding tussen gelijktijdige toediening en enkel rosuvastatine. Gegevens weergegeven als % verandering vertegenwoordigen een % verschil relatief aan enkel rosuvastatine. Toename weergegeven als "↑", geen verandering als "↔", afname als "↓". **Er zijn diverse interactieonderzoeken uitgevoerd met verschillende doses rosuvastatine; de tabel toont de meest belangrijke verhouding OD = eenmaal per dag; BID = tweemaal per dag; TID = driemaal per dag; QID = viermaal per dag		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Suvezen is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.3). Vrouwen op vruchtbare leeftijd dienen geschikte contraceptieve maatregelen te nemen.

Zwangerschap
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe tijdens zwangerschap. Dieronderzoek betreffende het gebruik van ezetimibe als monotherapie hebben geen bewijs aangetoond van directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, embryo/foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Aangezien cholesterol en andere producten van cholesterolbiosynthese essentieel zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het mogelijke risico van remming van HMG-CoA reductase tijdens zwangerschap zwaarder dan het voordeel van de behandeling. Dieronderzoeken bieden beperkt bewijs van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Wordt een patiënt zwanger tijdens het gebruik van Suvezen, stop dan onmiddellijk met de behandeling.

Borstvoeding
Onderzoeken met ratten hebben aangetoond dat ezetimibe wordt afgescheiden in moedermelk. Het is niet bekend of ezetimibe in menselijke moedermelk wordt afgescheiden.

Rosuvastatine wordt afgescheiden in de moedermelk van ratten. Er zijn geen gegevens beschikbaar over afscheiding in menselijke moedermelk (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens uit onderzoeken beschikbaar over de effecten van ezetimibe of rosuvastatine op menselijke vruchtbaarheid. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten; bij hogere doses vertoonde rosuvastatine testiculaire toxiciteit bij apen en honden (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek gedaan naar beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men dient er bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines rekening mee te houden dat melding is gemaakt van duizeligheid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Bijwerkingen die eerder zijn gemeld bij een van de individuele bestanddelen (ezetimibe of rosuvastatine) kunnen mogelijke bijwerkingen opleveren bij Suvezen.

In klinische onderzoeken met een duur van maximaal 112 weken werd ezetimibe 10 mg per dag op zichzelf toegediend aan 2.396 patiënten, met een statine aan 11.308 patiënten, of met fenofibraat aan 185 patiënten.
Bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De algehele incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en het placebo. Ook de mate van stopzetting als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en het placebo.

De bijwerkingen die zijn waargenomen bij rosuvastatine waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische onderzoeken werd minder dan 4% van de patiënten die met rosuvastatine werden behandeld, uit het onderzoek teruggetrokken als gevolg van bijwerkingen.

Bijwerkingen in tabelvorm
De frequenties van bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	trombocytopenie[2]
	niet bekend	trombocytopenie[5]
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	overgevoeligheidsreactie waaronder angio-oedeem[2]
	niet bekend	overgevoeligheid (waaronder huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem) [5]
Endocriene aandoeningen	vaak	diabetes mellitus[1, 2]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	soms	verminderde eetlust[3]
Psychische stoornissen	niet bekend	depressie[2, 5]
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	hoofdpijn[2, 4], duizeligheid[2]
	soms	paresthesie[4]
	zeer zelden	polyneuropathie[2], geheugenverlies[2]
	niet bekend	Perifere neuropathie[2], slaapverstoringen (waaronder insomnia en nachtmerries)[2], duizeligheid[5]; paresthesie[5], myasthenia gravis[2]
Oogaandoeningen	niet bekend	Oculaire myasthenie[2]
Bloedvataandoeningen	soms	opvliegers[3], hypertensie[3]
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	soms	hoest[3]
	niet bekend	hoest[2], dyspneu[2,5]

Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	constipatie[2], nausea[2], abdominale pijn[2,3], diarree[3], flatulentie[3]
	soms	dyspepsie[3]; gastro-oesofageale refluxziekte[3]; nausea[3], droge mond[4]; gastritis[4]
	zelden	pancreatitis[2]
	niet bekend	diarree[2], pancreatitis[5]; constipatie[5]
Lever- en galaandoeningen	zelden	verhoogde hepatische transaminasen[2]
	zeer zelden	geelzucht[2], hepatitis[2]
	niet bekend	hepatitis[5], cholelithiase[5], cholecystitis[5]
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	pruritus[2, 4], rash[2, 4], urticaria[2,4]
	niet bekend	syndroom van Stevens-Johnson[2], erythema multiforme[5], geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[2]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak	myalgie[2, 4]
	soms	artralgie[3]; spierspasmen[3]; nekpijn[3], rugpijn[4]; spierzwakte[4]; pijn in extremiteit[4]
	zelden	myopathie (waaronder myositis)[2], rabdomyolyse[2], lupusachtig syndroom, spierscheur
	zeer zelden	artralgie[2]
	niet bekend	immuungemedieerde necrotiserende myopathie[2], peesaandoeningen, soms gecompliceerd door ruptuur[2], myalgie[5]; myopathie/rabdomyolyse[5] (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen	zeer zelden	hematurie[2]
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	zeer zelden	gynaecomastie[2]
Onderzoeken	vaak	ALT en/of AST verhoogd[4]
	soms	ALT en/of AST verhoogd[3]; bloed CPK verhoogd[3]; gamma-glutamyltransferase verhoogd[3]; leverfunctietest abnormaal[3] .
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	asthenie[2], vermoeidheid[3]
	soms	pijn op de borst[3], pijn[3], asthenie[4]; perifeer oedeem[4]
	niet bekend	oedeem[2], asthenie[5]

[1] De frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloed glucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.
[2] Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en/of uitgebreide post-marketing ervaring.
[3] Ezetimibe als monotherapie. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe (n = 2.396) en met grotere incidentie dan bij een placebo (n = 1.159).
[4] Ezetimibe toegediend samen met een statine. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten met ezetimibe toegediend samen met een statine (n = 11.308) en met grotere incidentie dan een statine op zichzelf toegediend (n = 9.361).
[5] Bijkomende bijwerkingen van ezetimibe, gemeld tijdens post-marketing ervaring (met of zonder statine).

Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers is de incidentie van geneesmiddelenbijwerking vaak afhankelijk van de dosis.

Invloed op de nieren
Proteïnurie, vastgesteld met behulp van een dipstick test en voornamelijk tubulair van origine, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschuivingen in het eiwit in de urine, van geen of sporen tot ++ of meer, werden gezien bij <1% van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten die de behandeling met 40 mg kregen. Er werd een kleine toename in verschuiving (van geen of sporen tot +) gezien bij de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen nam de proteïnurie af of verdween spontaan bij voortgezette behandeling. Een beoordeling van de gegevens uit klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring heeft tot nog toe

geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.
Er werd hematurie waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine, en gegevens uit klinische onderzoeken tonen aan dat het om een laag aantal gevallen gaat.

Invloed op de skeletspieren
Invloed op de skeletspieren, bijv. myalgie, myopathie (waaronder myositis) en, zelden, rabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen, is gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld, bij alle doses en met name doses >20 mg.

Een toename in CK-waarden gerelateerd aan de dosis is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruiken; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Zijn de CK-waarden verhoogd (>5 x ULN), dan dient de behandeling stopgezet te worden (zie rubriek 4.4).

Invloed op de lever
Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers is een dosisgerelateerde toename in transaminasen waargenomen bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine gebruiken; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

Het aantal meldingen voor rabdomyolyse, ernstige voorvallen met de nieren en ernstige voorvallen met de lever (voornamelijk bestaand uit toegenomen hepatische transaminasen) is hoger bij de dosis van 40 mg.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij sommige statines:

- Seksuele disfunctie
- Buitengewone gevallen van interstitiële longziekte, met name bij behandeling op lange termijn (zie rubriek 4.4)

Laboratoriumwaarden
In gecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen in serumtransaminasen (ALT en/of AST ≥3 X ULN, opeenvolgend) vergelijkbaar tussen ezetimibe (0,5%) en placebo (0,3%). In onderzoeken met gelijktijdige toediening was de incidentie 1,3% voor patiënten die werden behandeld met ezetimibe en een statine, en 0,4% voor patiënten die alleen een statine kregen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, werden niet in samenhang gezien met cholestase, en keerden terug naar baseline nadat de behandeling werd stopgezet of bij voortgezette behandeling (zie rubriek 4.4).
In klinische onderzoeken werd een CPK >10 x ULN gemeld voor 4 uit 1.674 (0,2%) patiënten die enkel ezetimibe kregen in vergelijking met 1 uit 786 (0,1%) patiënten die een placebo ontvingen, en voor 1 uit 917 (0,1%) patiënten die gelijktijdig ezetimibe en een statine ontvingen in vergelijking met 4 uit 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. Er waren niet beduidend meer gevallen van myopathie of rabdomyolyse in samenhang met de ezetimibe in vergelijking met de relevante controlegroep (placebo of enkel statine) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Suvezen bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Rosuvastatine
Verhogingen van creatinekinase >10 x ULN en spiersymptomen na lichaamsbeweging of toegenomen lichamelijke activiteit werden vaker waargenomen dan bij volwassenen in een 52 weken durend klinisch onderzoek bij kinderen en adolescenten. Op andere vlakken was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Ezetimibe
In een onderzoek met pediatrische patiënten (6 tot 10 jaar oud) met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie (n = 138) werden verhogingen van ALT en/of AST (≥ 3 x ULN, opeenvolgend) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënten met ezetimibe vergeleken met 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van CPK-waarden (≥ 10 x ULN). Er werden geen gevallen gemeld van myopathie.
In een apart onderzoek met adolescenten (10 tot 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolaemie (n = 248) werden verhogingen waargenomen van ALT en/of AST (≥ 3 x ULN, opeenvolgend) bij 3% (4 patiënten) van de patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine, in vergelijking met 2% (2 patiënten) in de simvastatine monotherapiegroep; deze aantallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van de CPK-waarde (≥ 10 x ULN). Er werden geen gevallen gemeld van myopathie.
Deze onderzoeken waren niet geschikt voor het vergelijken van zelden optredende geneesmiddelenbijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be– Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis dient men symptomatische en ondersteunende maatregelen te nemen.

Ezetimibe
In klinische onderzoeken werd het toedienen van ezetimibe, 50 mg/dag, aan 15 gezonde proefpersonen gedurende maximaal 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende maximaal 56 dagen over het algemeen goed verdragen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na een enkele orale dosis van 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen, en 3.000 mg/kg bij honden.
Er zijn een paar gevallen gemeld van overdosis met ezetimibe: de meeste hiervan werden niet in samenhang gezien met ongewenste ervaringen. Gemelde bijwerkingen waren niet ernstig.

Rosuvastatine
De leverfunctie en de CK-waarden moeten opgevolgd worden. Hemodialyse zal waarschijnlijk geen voordeel opleveren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA reductaseremmers in combinatie met andere lipidenwijzigende middelen, rosuvastatine en ezetimibe
ATC-code: C10BA06

Werkingsmechanisme

Plasma cholesterol wordt verkregen via absorptie in de darm en endogene synthese. Suvezen bevat rosuvastatine en ezetimibe, twee lipidenverlagende middelen met een complementerend werkingsmechanisme. Suvezen vermindert het verhoogde totaal cholesterolgehalte (totaal-C), LDL-C, apolipoproteïne-B (Apo B), triglyceriden (TG), en non-high density lipoproteïne cholesterol (non-HDL-C), en verhoogt het high density lipoproteïne cholesterol (HDL-C) door middel van de duale remming van cholesterolsynthese en -absorptie.

Ezetimibe

Werkingsmechanisme
Ezetimibe remt de absorptie door de darm van cholesterol en gerelateerde plantensterolen. Ezetimibe is oraal actief en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende bestanddelen (bijv. statines, galzuur complexvormers [hars], fibrinezuurderivaten en plantenstanolen). Het moleculair doel waar ezetimibe zich op richt is de steroltransporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), welke verantwoordelijk is voor de opname in de darm van cholesterol en fytosterol.

Ezetimibe lokaliseert zich aan de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol, wat leidt tot een afname in de levering van cholesterol aan de lever; statines verminderen de cholesterolsynthese in de lever; samen bieden deze twee aparte mechanismen een complementerende cholesterolverlaging. In een 2 weken durend klinisch onderzoek met 18 patiënten met hypercholesterolemie remde ezetimibe de absorptie van cholesterol in de darm met 54%, in vergelijking met placebo.

Farmacodynamische effecten
Er is een reeks preklinische onderzoeken uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe voor het remmen van cholesterolabsorptie vast te stellen. Ezetimibe remt de absorptie van [^{14}C]-cholesterol zonder invloed uit te oefenen op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of vetoplosbare vitamine A en D.

Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit rechtstreeks variëren in samenhang met het niveau van totaal-C en LDL-C, en omgekeerd met het niveau van HDL-C.

Het toedienen van ezetimibe met een statine is doeltreffend in het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorvallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In gecontroleerde klinische onderzoeken verminderde ezetimibe, hetzij als monotherapie hetzij gelijktijdig toegediend met een statine, in belangrijke mate het totale cholesterol (totaal-C), low density lipoproteïne cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne-B (Apo B), en triglyceriden (TG), en verhoogde het high density lipoproteïne cholesterol (HDL-C) bij patiënten met hypercholesterolemie.

Primaire hypercholesterolemie
In een 8 weken durend dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werden 769 patiënten met hypercholesterolemie gerandomiseerd, die al een monotherapie van statine ontvingen en niet op het LDL-C doel zaten van het National Cholesterol Education Program (NCEP) (2,6 tot 4,1 mmol/l [100 tot 160 mg/dl], afhankelijk van baselinekenmerken); zij ontvingen hetzij ezetimibe 10 mg, hetzij een placebo naast hun voortgezette statinebehandeling.

Van de met statine behandelde patiënten die bij baseline niet op hun LDL-C doel zaten (~82%), werden aanzienlijk meer patiënten gerandomiseerd om ezetimibe te ontvangen om aan het einde van het onderzoek hun LDL-C doel te behalen, dan het aantal patiënten dat werd gerandomiseerd een placebo te ontvangen, respectievelijk 72% en 19%. De overeenkomende verlagingen in LDL-C waren aanzienlijk verschillend (respectievelijk 25% en 4% voor ezetimibe t.o.v. placebo). Daarnaast bood ezetimibe, als aanvulling op voortgezette statinebehandeling, een aanzienlijk verlaging van totaal-C, Apo B, TG en verhoogde het HDL-C, in vergelijking met het placebo. Ezetimibe of placebo toegevoegd aan een statinebehandeling verminderde het gemiddelde C-reactief proteïne met respectievelijk 10% of 0% vanaf baseline.

In twee 12 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met 1.719 patiënten met primaire hypercholesterolemie heeft ezetimibe 10 mg het totaal-C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) en TG (8%) aanzienlijk verlaagd en het HDL-C (3%) verhoogd in vergelijking met het placebo. Bovendien had ezetimibe geen invloed op de plasmaconcentraties van vetoplosbaar vitamine A, D, en E, geen invloed op de protrombinetijd, en gaf het geen verstoring van de steroïde hormoonproductie van de bijnieren, anders dan bij andere lipidenverlagende middelen.

Rosuvastatine

Werkingsmechanisme
Rosuvastatine is een selectieve en competitieve HMG-CoA reductaseremmer, het snelheidsbeperkend enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A omzet in mevalonzuur, een voorloper van cholesterol. De primaire plaats waar rosuvastatine actief is, is de lever, het doelorgaan voor cholesterolverlaging.
Rosuvastatine verhoogt het aantal hepatische LDL-receptoren op het celoppervlak, verbetert daarmee de opname en het katabolisme van LDL, en remt de hepatische synthese van VLDL, waarmee het de totale aantallen VLDL- en LDL-deeltjes vermindert.

Farmacodynamische effecten
Rosuvastatine verlaagt verhoogd LDL cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden, en verhoogt HDL cholesterol. Ook verlaagt het Apo B, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG en verhoogt het ApoA-I (zie tabel 2). Rosuvastatine verlaagt tevens de verhoudingen LDL-C/HDL-C, totaal-C/HDL-C en nonHDL-C/HDL-C, en ApoB/ApoA-I.

Tabel 2: Dosisreactie bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (type IIa en IIb) (gecorrigeerd gemiddeld percentage verandering vanaf baseline)

Dosis	n	LDL-C	Totaal-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

Een therapeutisch effect is verkregen binnen 1 week na initiatie van de behandeling en 90% van de maximale reactie is binnen 2 weken bereikt. De maximale reactie is gewoonlijk bereikt na 4 weken, en wordt daarna behouden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Rosuvastatine is doeltreffend bij volwassenen met hypercholesterolemie met en zonder hypertriglyceridemie, ongeacht hun ras, geslacht, of leeftijd, en bij speciale populaties zoals diabetici, of patiënten met familiale hypercholesterolemie.

Uit samengevoegde fase III-gegevens is aangetoond dat rosuvastatine doeltreffend is in het behandelen van het merendeel van de patiënten met type IIa en IIb hypercholesterolemie (gemiddeld baseline LDL-C ongeveer 4,8 mmol/l) volgens erkende richtlijndoelen van de European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); ongeveer 80% van de patiënten die met 10 mg werden behandeld, bereikte de EAS doelen voor LDL-C-waarden (<3 mmol/l).

In een groot onderzoek ontvingen 435 patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie rosuvastatine, van 20 mg tot 80 mg in een opzet van geforceerde titratie. Alle doses vertoonden een voordelig effect op de lipidenparameters en de behandeling richting de doelstellingen. Volgend op de titratie naar een dagelijkse dosis van 40 mg (12 weken behandeling) was de LDL-C verlaagd met 53%. 33% van de patiënten bereikte de EAS richtlijnen voor LDL-C-waarden (<3 mmol/l).

In een open-label onderzoek met geforceerde titratie werden 42 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie beoordeeld op hun reactie op rosuvastatine 20-40 mg. Voor de algehele populatie was de gemiddelde verlaging van LDL-C 22%.

Rosuvastatine/ezetimibe in combinatie

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De combinatie van rosuvastatine met ezetimibe 10 mg maakte grotere verlagingen mogelijk in LDL cholesterol, en gaf meer patiënten de mogelijkheid hun doel qua LDL cholesterol te bereiken. Dit is aangetoond in een klinisch onderzoek met 469 patiënten die willekeurig werden toegewezen aan enkel rosuvastatine, of de combinatie met ezetimibe gedurende 6 weken.

De combinatie rosuvastatine/ezetimibe verlaagde het LDL cholesterol in belangrijke mate meer dan alleen rosuvastatine (3,4 mmol/l t.o.v. 2,8 mmol/l). Ook andere onderdelen van het lipiden/lipoproteïne-profiel verbeterden ($p < 0,001$) in belangrijke mate met rosuvastatine/ezetimibe. Beide behandelingen werden goed verdragen.
Een ander 6 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen beoordeelde de veiligheid en doeltreffendheid van ezetimibe (10 mg) als toevoeging aan een stabiele behandeling met rosuvastatine, in vergelijking met de optitratie van rosuvastatine van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg.

De onderzoekspopulatie bevatte onder andere 440 proefpersonen met een matig hoog tot hoog risico op coronaire hartziekte met niveaus van low density lipoproteïne (LDL) cholesterol hoger dan de aanbevelingen van het National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl voor proefpersonen met matig hoog tot hoog risico zonder atherosclerotische vasculaire ziekte, of <70 mg/dl voor proefpersonen met hoog risico met atherosclerotische vasculaire ziekte). Gepoolde gegevens toonden aan dat de toevoeging van ezetimibe aan stabiele rosuvastatine 5 mg of 10 mg de LDL cholesterol verlaagde met 21%. In contrast daarmee: het verdubbelen van de dosis rosuvastatine naar 10 mg of 20 mg verlaagde het LDL cholesterol met 5,7%. Individueel verlaagde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg het LDL cholesterol in grotere mate dan bij enkel rosuvastatine 10 mg, en ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg verlaagde het LDL cholesterol in grotere mate dan bij enkel rosuvastatine 20 mg. In vergelijking met de optitratie van rosuvastatine bereikte de toevoeging van ezetimibe een belangrijk grotere mate van het verkrijgen van LDL cholesterol niveaus van <70 of <100 mg/dl, en <70 mg/dl bij alle proefpersonen; het bracht belangrijk grotere verlagingen in totaal cholesterol, non-high density lipoproteïne cholesterol, en apolipoproteïne-B; en het resulteerde in vergelijkbare effecten op andere lipidenparameters. Ter conclusie, in vergelijking met optitratie naar verdubbeling van de dosis rosuvastatine biedt de toevoeging van ezetimibe 10 mg aan stabiele rosuvastatine 5 mg of 10 mg grotere verbeteringen bij veel van de lipidenparameters.

Er werd een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbeldummy, actief-gecontroleerde studie met parallelle groepen (LPS15021) uitgevoerd bij 452 patiënten met primaire hypercholesterolemie en met hoog risico (HR) of erg hoog risico (VHR) op cardiovasculaire ziekte (CVD) en die niet voldoende onder controle waren met een stabiele dagelijkse dosis rosuvastatine of even krachtige statine van 10 mg of 20 mg, zonder andere lipidenwijzigende behandeling (LLT).

Tijdens de 6 weken durende dubbelblinde behandelingsfase:

- werden 208 patiënten met HR gerandomiseerd om rosuvastatine 10 mg plus ezetimibe 10 mg te krijgen in een vaste dosiscombinatie (FDC)

(R10/E10, n=104) of rosuvastatine 20 mg (R20, n=104).

- werden 244 patiënten met VHR gerandomiseerd om rosuvastatine 20 mg plus ezetimibe 10 mg te krijgen als FDC (R20/E10, n=82) of rosuvastatine 40 mg plus ezetimibe 10 mg als FDC (R40/E10, n=79) of rosuvastatine 40 mg (R40, n=83).

Het primaire eindpunt was de procentuele verandering in berekend LDL-C, vanaf de baseline tot week 6 in de gemodifieerde intention-to-treat (mITT)-populatie.

In het VHR-stratum was de LS (kleinste kwadraten) gemiddelde verandering in LDL-C van de baseline tot week 6 -34,28% voor de R40/E10-groep, -26,90% voor de R20/E10-groep en -14,62% voor de R40-groep. De superioriteit van FDC (R40/E10 of R20/E10) ten opzichte van R40 werd aangetoond met LS gemiddelde verschillen van respectievelijk -19,66% (p <0,001) en -12,28% (p=0,015).

In het HR-stratum werd ook een grotere daling in LDL-C gezien ten opzichte van de baseline tot week 6 voor de FDC: LS gemiddelijke verandering van -27,02% voor de R10/E10-groep en -21,82% voor de R20-groep. Er werd een klinisch relevante daling in LDL-C gezien voor de R10/E10-groep, hoewel een statistische superioriteit van R10/E10 versus R20 niet kon worden aangetoond (LS gemiddeld verschil van -5,20%; p=0,306).

Na uitsluiting van de gegevens van één afwijkende deelnemer in de R10/E10-groep, was het verschil in de procentuele verandering in LDL-C tussen de behandelingsgroepen statistisch significant in het HR-stratum (LS gemiddeld verschil: R10/E10 versus R20: -8,84%; p=0,026).

De algemene veiligheidsbevindingen bij patiënten behandeld met alle drie de sterkten van Suvezen waren overeenkomstig met het gekende veiligheidsprofiel van rosuvastatine en ezetimibe.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau ziet af van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Suvezen bij alle subsets van de pediatrische populatie voor het behandelen van verhoogd cholesterol (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er vindt geen substantiële farmacokinetische interactie plaats tussen de twee componenten van dit preparaat met vaste dosis.
De gemiddelde AUC en C_{max}-waarden voor totaal rosuvastatine en ezetimibe toonden geen verschillen tussen de monotherapiegroep en de gelijktijdige toedieningsgroep van rosuvastatine 10 mg en ezetimibe 10 mg.

Absorptie

Ezetimibe
Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en uitgebreid geconjugeerd tot een farmacologisch actieve fenolische glucuronide (ezetimibe-glucuronide). De gemiddelde maximale plasmaconcentraties (C_{max}) traden op binnen 1 tot 2 uur voor ezetimibe-glucuronide en binnen 4 tot 12 uur voor ezetimibe. De absolute biobeschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden vastgesteld, aangezien het bestanddeel praktisch onoplosbaar is in waterige vloeistoffen die geschikt zouden zijn voor injectie.

Een gelijktijdige inname van voedsel (maaltijd met hoog vetgehalte of geen vetgehalte) had geen invloed op de orale biobeschikbaarheid van ezetimibe wanneer deze werd toegediend als ezetimibe 10 mg tabletten. Ezetimibe kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Rosuvastatine
Maximale plasmaconcentraties van rosuvastatine werden ongeveer 5 uur na orale toediening bereikt. De absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 20%.

Distributie

Ezetimibe
Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide worden respectievelijk met 99,7% en 88 tot 92% gebonden aan menselijk plasma-eiwit.

Rosuvastatine
Rosuvastatine wordt uitgebreid opgenomen door de lever, wat een primaire locatie is voor cholesterolsynthese en de klaring van LDL-C. Het distributievolume van rosuvastatine is ongeveer 134 l. Ongeveer 90% van rosuvastatine bindt zich aan plasma-eiwit, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

Ezetimibe
De biotransformatie van ezetimibe vindt primair plaats in de dunne darm en de lever via glucuronidering (een fase II-reactie) met daaropvolgende biliaire excretie. Er is minimale oxidatieve biotransformatie (een fase I-reactie) waargenomen bij alle soorten die werden beoordeeld. Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide zijn de belangrijkste samengestelde geneesmiddelderivaten die in het plasma worden gevonden, en maken respectievelijk ongeveer 10 tot 20% en 80 tot 90% van het totale geneesmiddel in het plasma uit. Zowel ezetimibe als ezetimibe-glucuronide worden langzaam geëlimineerd uit het plasma met bewijs van belangrijke mate van enterohepatische cyclus. De halfwaardetijd voor ezetimibe en ezetimibe-glucuronide is ongeveer 22 uur.

Rosuvastatine
Rosuvastatine ondergaat een beperkte biotransformatie (ongeveer 10%). *In vitro* metabolismeonderzoeken met behulp van menselijke hepatocyten geven aan dat rosuvastatine een slecht substraat is voor een metabolisme gebaseerd op cytochroom P450. Het voornaamste betrokken eiwit was CYP2C9, waarbij 2C19, 3A4 en 2D6 in mindere mate betrokken zijn. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl en lactone metaboliet. De N-desmethyl metaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine, terwijl de lactone-vorm als klinisch inactief wordt beschouwd. Rosuvastatine maakt meer dan 90% uit van de remmingsactiviteit van circulerend HMG-CoA reductase.

Eliminatie

Ezetimibe

Na orale toedieningen van ^{14}C-ezetimibe (20 mg) aan menselijke proefpersonen maakte de totale ezetimibe ongeveer 93% uit van de totale radioactiviteit in het plasma. Respectievelijk ongeveer 78% en 11% van de toegediende radioactiviteit werden in de ontlasting en de urine teruggevonden gedurende een verzamelperiode van 10 dagen. Na 48 uur werden geen aanwijsbare niveaus aan radioactiviteit in het plasma meer waargenomen.

Rosuvastatine
Ongeveer 90% van de dosis rosuvastatine wordt onveranderd in de ontlasting uitgescheiden (bestaande uit geabsorbeerde en niet-geabsorbeerde actieve stof), en het resterende deel in de urine. Ongeveer 5% wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatiehalfwaardetijd neemt niet toe bij hogere doses. De geometrische gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (coëfficiënt van variatie 21,7%). Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers is bij de hepatische opname van rosuvastatine de membraantransporter OATP-C betrokken. Deze transporter is belangrijk voor de hepatische eliminatie van rosuvastatine.

Lineariteit
De systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt proportioneel aan de dosis toe. De farmacokinetische parameters wijzigen niet na meerdere dagelijkse doses.

Speciale populaties:

Leverfunctiestoornis

Ezetimibe
Na een enkele dosis 10 mg ezetimibe nam de gemiddelde AUC voor totale ezetimibe ongeveer 1,7-voudig toe bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh score 5 of 6), in vergelijking met gezonde proefpersonen. Tijdens een 14 dagen durend onderzoek met meerdere doses (10 mg per dag) bij patiënten met matige afgenomen leverfunctie (Child-Pugh score 7 tot 9) nam de gemiddelde AUC voor totale ezetimibe ongeveer 4-voudig toe op dag 1 en dag 14, in vergelijking met gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte afgenomen leverfunctie. Als gevolg van de onbekende effecten van verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige afgenomen leverfunctie (Child-Pugh score >9) wordt ezetimibe niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Rosuvastatine
In een onderzoek met proefpersonen met meerdere of mindere mate aan afgenomen leverfunctie werd geen bewijs gevonden voor toegenomen blootstelling aan rosuvastatine bij proefpersonen met Child-Pugh scores van 7 of lager. Echter vertoonden twee proefpersonen met Child-Pugh scores van 8 en 9 een toename in systemische blootstelling die ten minste 2-voudig was in vergelijking met proefpersonen met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring opgedaan met proefpersonen die een Child-Pugh score hebben hoger dan 9.

Nierfunctiestoornis

Ezetimibe
Na een enkele dosis 10 mg ezetimibe bij patiënten met ernstige verminderde nierfunctie (n = 8; gemiddelde CrCl $\leq$ 30 ml/min/1,73m^2), was de gemiddelde AUC voor totale ezetimibe ongeveer 1,5-voudig toegenomen, in vergelijking met gezonde proefpersonen (n = 9). Dit resultaat wordt niet als klinisch belangrijk beschouwd. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met verminderde nierfunctie.

Eén patiënt in dit onderzoek (na een niertransplantatie en met gebruik van meerdere geneesmiddelen, waaronder ciclosporine) had een 12-voudig hogere blootstelling aan totale ezetimibe.

Rosuvastatine
In een onderzoek met proefpersonen met meerdere of mindere mate aan verminderde nierfunctie, had een lichte tot matige nierziekte geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N-desmethyl metaboliet. Proefpersonen met een ernstige functiestoornis (CrCl <30 ml/min) hadden een 3-voudige toename in plasmaconcentratie en een 9-voudige toename in de concentratie N-desmethyl metabolieten in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Steady-state plasmaconcentraties rosuvastatine bij proefpersonen die hemodialyse ondergingen, waren ongeveer 50% hoger dan die van gezonde vrijwilligers.

Leeftijd en geslacht

Ezetimibe
Plasmaconcentraties voor totale ezetimibe waren ongeveer 2-voudig hoger bij ouderen ($\geq$ 65 jaar) dan bij jongeren (18 tot 45 jaar). De afname in LDL-C en het veiligheidsprofiel waren vergelijkbaar tussen oudere en jongere proefpersonen die met ezetimibe werden behandeld. Er is daarom geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Plasmaconcentraties voor totale ezetimibe zijn bij vrouwen ietwat hoger (ongeveer 20%) dan bij mannen. De afname in LDL-C en het veiligheidsprofiel waren vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen die met ezetimibe werden behandeld. Er is daarom geen aanpassing van de dosis nodig op basis van geslacht.

Rosuvastatine
In de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen is geen klinisch relevant effect vastgesteld betreffende leeftijd of geslacht.

Pediatrische populatie

Ezetimibe
De farmacokinetiek van ezetimibe is gelijkaardig bij kinderen van ≥ 6 jaar oud en volwassenen. Farmacokinetische gegevens bij de pediatrische populatie van < 6 jaar oud zijn niet beschikbaar. Klinische ervaringen bij pediatrische en adolescente patiënten omvatten patiënten met HoFH, HeFH of sitosterolemie.

Rosuvastatine
Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (toegediend als tabletten) bij pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesteremie van 10-17 of 6-17 jaar oud (in totaal 214 patiënten) toonden aan dat blootstelling aan pediatrische patiënten vergelijkbaar blijkt te zijn of lager dan die bij volwassen patiënten. Blootstelling aan rosuvastatine was voorspelbaar voor wat betreft de dosis en het tijdstip over een periode van 2 jaar.

Ras

Rosuvastatine
Farmacokinetisch onderzoek toont een ongeveer 2-voudige verhoging aan in gemiddelde AUC en C_{max} bij Aziatische proefpersonen (Japans,

Chinees, Filipijns, Vietnamees en Koreaans) in vergelijking met Kaukasische personen. Aziatisch-Indiase personen vertonen een ongeveer 1,3-voudige verhoging in gemiddelde AUC en C_{max}. Een farmacokinetische analyse van de populatie toonde geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek tussen Kaukasische en Zwarte groepen.

Genetisch polymorfisme

Rosuvastatine
Bij de dispositie van HMG-CoA reductaseremmers, waaronder rosuvastatine, zijn transporteiwitten OATP1B1 en BCRP betrokken. Bij patiënten met SLCO1B1 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) genetisch polymorfisme bestaat het risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individueel polymorfisme van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA wordt geassocieerd met een hogere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) in vergelijking met de SLCO1B1 c.521CC of ABCG2 c.421AA genotypen. Deze specifieke genotypering is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten van wie bekend is dat zij deze soorten polymorfisme hebben, wordt een lagere dagelijkse dosis rosuvastatine aanbevolen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar de gelijktijdige toediening van statines en ezetimibe werden toxische effecten waargenomen die typisch worden geassocieerd met statines. Sommige van de toxische effecten waren duidelijker aanwezig dan die zijn waargenomen bij een behandeling met alleen statines. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en farmacodynamische interactie tijdens de behandeling met gelijktijdige toediening. Tijdens de klinische onderzoeken zijn dergelijke interacties niet opgetreden. Bij ratten kwamen myopathieën slechts voor na blootstelling aan doses die diverse malen hoger lagen dan de therapeutische dosis bij mensen (ongeveer 20 maal het AUC niveau voor statines en 500 tot 2.000 maal het AUC niveau voor de actieve metabolieten).

De gelijktijdige toediening van statines en ezetimibe was bij ratten niet teratogeen. Bij zwangere konijnen werd een klein aantal misvormingen van het skelet waargenomen (gefuseerde thoracale en staartwervels, minder staartwervels).

Bij een reeks *in vivo* en *in vitro* analyses vertoonde ezetimibe, op zichzelf toegediend of met statines, geen genotoxisch potentieel.

Ezetimibe
Dieronderzoeken naar de chronische toxiciteit van ezetimibe hebben geen doelorganen voor toxische effecten kunnen vaststellen. Bij honden die vier weken lang werden behandeld met ezetimibe ($\geq$ 0,03 mg/kg/dag) nam de concentratie cholesterol in de gal toe met een factor 2,5 tot 3,5. Echter, tijdens een onderzoek met een duur van een jaar waarbij honden doses tot 300 mg/kg/dag kregen, werden geen hogere incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. Het is niet bekend of deze gegevens van belang zijn voor mensen. Een lithogeen risico in samenhang met het therapeutisch gebruik van ezetimibe kan niet worden uitgesloten.

Tests betreffende langetermijn carcinogeniciteit van ezetimibe waren negatief.

Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten; ook werd geen bewijs van teratogeniciteit gevonden bij ratten of konijnen, en was er geen effect op prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe passeert de placenta bij zwangere ratten en konijnen bij toediening van meerdere doses van 1.000 mg/kg/dag.

Rosuvastatine
Preklinische gegevens tonen geen speciale gevaren aan voor mensen gebaseerd op de conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en mogelijke carcinogeniciteit. Specifieke tests betreffende effecten op hERG zijn niet beoordeeld. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: In toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses werden histopathologische veranderingen in de lever als gevolg van de farmacologische werking van rosuvastatine waargenomen bij muizen, ratten, en in mindere mate met effecten in de galblaas bij honden, maar niet bij apen. Daarnaast werd testiculaire toxiciteit gezien bij apen en honden bij hogere doses. Er trad duidelijke reproductietoxiciteit op bij ratten, met minder nageslacht bij de worp, lager geboortegewicht en minder overleving van nageslacht waargenomen bij toxische doses voor de moeder, waarbij de systemische blootstelling diverse malen hoger lag dan het therapeutisch blootstellingsniveau.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suvezen 10 mg/10 mg

Kern
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Povidon
Colloïdaal siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Omhulling
Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)

Suvezen 20 mg/10 mg

Kern
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Povidon
Colloïdaal siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Omhulling
Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)
Geel ijzeroxide (E172)

Suvezen 40 mg/10 mg

Kern
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumlaurylsulfaat
Povidon
Colloïdaal siliciumdioxide
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Omhulling
Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk (E553)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C, in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/aluminium/PVC/aluminium blisterverpakking.
Verpakkingsgrootten: 10, 15, 30, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem

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

Suvezen 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE539920
Suvezen 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE539937
Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten: BE539946

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

3 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2024