Cholecomb

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cholecomb 10 mg/10 mg capsules, hard
Cholecomb 20 mg/10 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Cholecomb 10 mg/10 mg harde capsules
Elke capsule bevat 10 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine zink) en 10 mg ezetimibe.

Cholecomb 20 mg/10 mg harde capsules
Elke capsule bevat 20 mg rosuvastatine (onder de vorm van rosuvastatine zink) en 10 mg ezetimibe. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Cholecomb 10 mg/10 mg harde capsules: Zelfsluitende harde gelatinecapsule van het type Coni Snap, formaat 0, zonder markering, met geel gekleurd kapje en geel gekleurde romp, gevuld met twee tabletten: een witte of bijna witte ronde, platte tablet met schuine rand *Ezetimibe 10 mg* met een gestileerde letter E op één zijde van de tablet en de code 612 op de andere zijde; een witte of bijna witte ronde tablet *Rosuvastatine 10 mg* met het teken op één zijde van de tablet en geen teken op de andere zijde. De lengte van de capsule is ongeveer 21,7 mm (± 0,5 mm).

Cholecomb 20 mg/10 mg harde capsules: Zelfsluitende harde gelatinecapsule van het type Coni Snap, formaat 0, zonder markering, met karamelkleurig kapje en geel gekleurde romp, gevuld met twee tabletten: een witte of bijna witte ronde, platte tablet met schuine rand *Ezetimibe 10 mg* met een gestileerde letter E op één zijde van de tablet en de code 612 op de andere zijde; een witte of bijna witte ronde tablet *Rosuvastatine 20 mg* met het teken op één zijde van de tablet en geen teken op de andere zijde. De lengte van de capsule is ongeveer 21,7 mm (± 0,5 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen:
Cholecomb is geïndiceerd als substitutiebehandeling bij volwassen patiënten met coronaire hartziekte (CHD) en een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom (ACS), bij wie de afzonderlijke stoffen gelijktijdig worden toegediend aan dezelfde dosis als in de vaste combinatie, maar als afzonderlijke producten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Cholecomb is geïndiceerd bij volwassen patiënten die adequaat onder controle zijn met afzonderlijk toegediende monocomponent-preparaten met dezelfde doses als de aanbevolen combinatie.
De patiënt moet een adequaat lipidenverlagend dieet volgen en moet dit dieet voortzetten tijdens de behandeling met Cholecomb.

De geadviseerde dagelijkse dosis is één capsule van de bepaalde sterkte, met of zonder voedsel. Cholecomb is niet geschikt als initiële behandeling. De start van de behandeling of, zo nodig, een dosisaanpassing, mag alleen gebeuren met de monocomponenten; na het instellen van de geschikte doses, is overschakeling op de vaste dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.
Cholecomb 10 mg/10 mg en 20 mg/10 mg harde capsules zijn niet geschikt voor de behandeling van patiënten die een dosis van 40 mg rosuvastatine moeten krijgen.

Gelijktijdige toediening met galzuursequestranten
Cholecomb moet ofwel ≥2 uur vóór, ofwel ≥4 uur na toediening van een galzuurbindend middel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Cholecomb bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Ouderen
Bij patiënten >70 jaar wordt een startdosis van 5 mg rosuvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.4). De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. De start van de behandeling of, zo nodig, een dosisaanpassing, mag alleen gebeuren met de monocomponenten en na het instellen van de geschikte doses, is overschakeling op de vaste dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

Nierinsufficiëntie
Er is geen aanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige nierstoornis. De geadviseerde startdosis is rosuvastatine 5 mg bij patiënten met matige nierstoornis (creatinineklaring <60 mL/min). De vaste dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Om de behandeling te starten of om de dosis te wijzigen, moeten monocomponent-preparaten worden gebruikt. Het gebruik van rosuvastatine bij patiënten met ernstige nierstoornis is gecontra-indiceerd voor alle doses (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh score 5 tot 6). Behandeling met Cholecomb is 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.). Cholecomb is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ras
Bij Aziatische patiënten werd een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.2). De geadviseerde startdosis is rosuvastatine 5 mg voor patiënten van Aziatische herkomst. De vaste dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Om de behandeling te starten of om de dosis te wijzigen, moeten monocomponent-preparaten worden gebruikt.

Genetische polymorfismen
Er zijn specifieke types van genetische polymorfismen bekend die kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 5.2). Voor patiënten van wie bekend is dat deze specifieke types van polymorfismen bij hen aanwezig zijn, wordt een lagere dagelijkse dosis van Cholecomb aanbevolen.

Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie
De aanbevolen startdosis is rosuvastatine 5 mg bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie (zie rubriek 4.4). De vaste dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Om de behandeling te starten of om de dosis te wijzigen, moeten monocomponent-preparaten worden gebruikt.

Gelijktijdige behandeling
Rosuvastatine is een substraat van verschillende transporteiwitten (bv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (inclusief rhabdomyolyse) wordt verhoogd wanneer Cholecomb gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen verhogen door interacties met deze transporteiwitten (bv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir, en/of tipranavir; zie rubriek 4.4 en 4.5). Waar mogelijk, moeten alternatieve geneesmiddelen worden overwogen en, zo nodig, tijdelijke stopzetting van de behandeling met Cholecomb. In situaties waar toediening van deze geneesmiddelen in combinatie met Cholecomb niet kan worden vermeden, moeten het voordeel en het risico van gelijktijdige behandeling en dosisaanpassingen van rosuvastatine zorgvuldig worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening Voor oraal gebruik.
Cholecomb moet eenmaal per dag op hetzelfde tijdstip van de dag worden ingenomen met of zonder voedsel. De capsule moet geheel worden ingeslikt met wat water.

4.3 Contra-indicaties

Cholecomb is gecontra-indiceerd bij:

– bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof (rosuvastatine, ezetimibe) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
– bij patiënten met actieve leverziekte, inclusief onverklaarbare aanhoudende verhogingen van transaminasen in serum en alle verhogingen van serumtransaminasen die de bovenste grens van de normale waarden (upper limit of normal, ULN) meer dan 3x overschrijden.
– tijdens de zwangerschap en borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen geschikte anticonceptie toepassen.
– bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 mL/min).
– bij patiënten met myopathie.
– bij patiënten die gelijktijdig een combinatie van sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gebruiken (zie rubriek 4.5).
– bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine krijgen. (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Effecten op de skeletspieren

Effecten op de skeletspieren bv. myalgie, myopathie, en in zeldzame gevallen rhabdomyolyse, werden gemeld bij met rosuvastatine behandelde patiënten met alle doses en in het bijzonder met doses >20mg.
In de post-marketing ervaring met ezetimibe werden gevallen van myopathie en rhabdomyolyse gerapporteerd. Rhabdomyolyse werd echter zeer zelden gerapporteerd met ezetimibe als monotherapie, en zeer zelden met de toevoeging van ezetimibe aan andere middelen waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met een verhoogd risico op rhabdomyolyse. Indien myopathie wordt vermoed op basis van spiersymptomen, of wordt vastgesteld op basis van een creatinekinasespiegel, moeten alle statines en alle middelen waarvan bekend is dat ze gepaard gaan met een verhoogd risico op rhabdomyolyse, en die de patiënt gelijktijdig neemt, onmiddellijk worden stopgezet. Alle patiënten die de behandeling starten moeten over het risico van myopathie worden geïnformeerd met de instructie om alle onverklaarbare pijn, gevoeligheid of zwakte van de spieren direct te melden (zie rubriek 4.8).
Myasthenia gravis, oculaire myasthenie
Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Cholecomb moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Meting van creatinekinase
Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na inspannende lichaamsoefening of indien er een verklaarbare andere oorzaak voor verhoogde CK bestaat, die de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren.
Indien CK-spiegels aanzienlijk verhoogd zijn bij de baseline (>5xULN) moet binnen 5-7 dagen een test ter bevestiging worden uitgevoerd. Indien de herhaalde test een uitgangswaarde (baseline) van CK>5xULN bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.

Vóór de behandeling

Cholecomb moet, net als andere HMG-CoA reductaseremmers, met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Deze factoren zijn onder andere:
– nierfunctiestoornis
– hypothyreoïdie
– persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
– voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een andere HMG-CoA reductaseremmer of fibraat
– alcoholmisbruik
– leeftijd > 70 jaar
– situaties waarin een verhoogde plasmaspiegels kunnen optreden (zie rubriek 5.2)
– gelijktijdig gebruik van fibraten.
Bij deze patiënten moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel, en wordt klinische monitoring aanbevolen.
Indien CK-spiegels aanzienlijk verhoogd zijn bij de baseline (>5xULN) mag de behandeling niet worden gestart.

Tijdens de behandeling
Aan de patiënten moet worden gevraagd om onverklaarbare spierpijn, spierzwakte of spierkrampen onmiddellijk te melden, vooral wanneer dit gepaard gaat met malaise of koorts. Bij deze patiënten moeten de CK-spiegels worden gemeten. De behandeling moet worden gestopt indien CK-spiegels aanmerkelijk verhoogd zijn (>5xULN) of indien de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (zelfs indien CK-spiegels <5xULN). Er is geen reden voor routine monitoring van CK- spiegels bij asymptomatische patiënten.
Er zijn zeer zeldzame meldingen geweest van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) tijdens of na behandeling met statines, inclusief rosuvastatine. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door proximale spierzwakte en verhoogde serum creatinekinase, die ondanks stopzetting van de behandeling, blijft aanhouden.
In klinische onderzoeken was er geen bewijs van verhoogde effecten op de skeletspieren bij het kleine aantal patiënten dat rosuvastatine en gelijktijdige behandeling kreeg. Er werd echter een toename in de incidentie van myositis en myopathie waargenomen bij patiënten die andere HMG-CoA- reductaseremmers kregen in combinatie met fibrinezuurderivaten inclusief gemfibrozil, ciclosporine, nicotinezuur, azole antischimmelmiddelen,

proteaseremmers en macrolide antibiotica. Gemfibrozil verhoogt het risico op myopathie wanneer het gelijktijdig met sommige HMG-CoA reductaseremmers wordt gegeven. Daarom wordt de combinatie van Cholecomb en gemfibrozil niet aanbevolen. Het voordeel van verdere veranderingen in het lipidengehalte bij gebruik van Cholecomb in combinatie met fibraten of niacine, moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke combinaties.

Cholecomb mag nooit worden gebruikt bij patiënten met een acute, ernstige aandoening die wijst op myopathie of predispositie voor de ontwikkeling van nierfalen secundair aan rhabdomyolyse (bv. sepsis, hypotensie, zware operatie, trauma, ernstige metabole -, endocriene -en elektrolytenstoornissen; of ongecontroleerde aanvallen).

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

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

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

Effecten op de lever

In gecontroleerde onderzoeken naar gelijktijdige toediening bij patiënten die ezetimibe samen met een statine kregen, werden consecutieve transaminaseverhogingen (≥3x de bovengrens van de normale waarden [ULN]) waargenomen.
Het wordt aanbevolen leverfunctietesten uit te voeren voorafgaand aan en 3 maanden na het starten van de behandeling met rosuvastatine. Rosuvastatine moet worden gestopt of de dosis moet worden verlaagd indien het transaminaseniveau in serum hoger is dan 3 maal de bovengrens van de normale waarden. Bij patiënten met secundaire hypercholesterolemie veroorzaakt door hypothyreoïdie of nefrotisch syndroom, moet de onderliggende ziekte worden behandeld voordat de behandeling met Cholecomb wordt gestart.
Omdat niet bekend is wat het effect is van de verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie, is Cholecomb niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).
Effecten op de nieren

Proteïnurie, gedetecteerd met een teststrook en meestal van tubulaire oorsprong, werd waargenomen bij patiënten behandeld met hogere doses rosuvastatine, in het bijzonder met 40 mg; dit was in de meeste gevallen van voorbijgaande of intermitterend aard. Proteïnurie bleek geen voorspeller van acute of progressieve nierziekte te zijn (zie rubriek 4.8).
Ras
Farmacokinetische onderzoeken naar rosuvastatine laten een toegenomen blootstelling zien bij Aziatische patiënten in vergelijking met Kaukasisch ras (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Proteaseremmers
Bij personen die rosuvastatine gelijktijdig met verschillende proteaseremmers in combinatie met ritonavir kregen, werd een verhoogde systemische blootstelling aan rosuvastatine waargenomen. Bij het initiëren en opwaarts titreren van rosuvastatine bij hiv-patiënten die met proteaseremmers worden behandeld, moet rekening worden gehouden met zowel het voordeel van de lipidenverlaging met gebruik van Cholecomb als met de kans op verhoogde concentraties rosuvastatine in plasma. Het gelijktijdige gebruik met bepaalde proteaseremmers wordt niet aanbevolen tenzij de dosis Cholecomb wordt aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Interstitiële longziekte
Met sommige statines werden er uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte gerapporteerd, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Kenmerken die kunnen voorkomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met de statine worden gestaakt.

Diabetes mellitus
Er zijn gegevens beschikbaar die erop wijzen dat statines als klasse de bloedglucose doen stijgen, en bij sommige patiënten met een verhoogd risico op diabetes in de toekomst, tot een niveau van hyperglykemie kunnen leiden waarbij formele diabetesbehandeling toepasselijk is. Dit risico weegt echter niet op tegen de vermindering van het vasculair risico met statines, en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de statinebehandeling. Risicopatiënten (nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch te worden opgevolgd, conform de nationale richtlijnen.
In de JUPITER-studie was de gerapporteerde totale frequentie van diabetes mellitus 2,8% met rosuvastatine en 2,3% met de placebo, voornamelijk bij patiënten met nuchtere glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l.

Fibraten
De veiligheid en werkzaamheid van ezetimibe toegediend in combinatie met fibraten, is nog niet vastgesteld. Indien cholelithiase wordt vermoed bij een patiënt die Cholecomb en fenofibraat krijgt, zijn onderzoeken van de galblaas geïndiceerd en moet deze behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Anticoagulantia
Indien Cholecomb aan warfarine, een andere coumarine anticoagulans, of fluïndione wordt toegevoegd, moet de internationale genormaliseerde ratio (International Normalised Ratio, INR) adequaat worden opgevolgd (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine
Zie rubriek 4.3 en 4.5.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Cholecomb bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld, bijgevolg wordt het gebruik niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Leverziekte en alcohol
Cholecomb moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die overmatige hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Cholecomb bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties
Ciclosporine: Tijdens gelijktijdige behandeling met rosuvastatine en ciclosporine, werden gemiddeld 7 maal hogere AUC-waarden van rosuvastatine waargenomen dan bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening had geen invloed op de plasmaconcentraties van ciclosporine. Toediening van Cholecomb in combinatie met ciclosporine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). In een onderzoek met acht patiënten die een niertransplantatie hadden ondergaan en een creatinine klaring van > 50 mL/min hadden met een stabiele dosis ciclosporine, leidde een enkele dosis van 10 mg ezetimibe tot een 3,4 maal (bereik van 2,3 tot 7,9 maal) verhoogde gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe, in vergelijking met een gezonde controlepopulatie uit een ander onderzoek die alleen ezetimibe kreeg (n=17). In een ander onderzoek vertoonde een niertransplantatiepatiënt met ernstige nierinsufficiëntie die ciclosporine en meerdere andere geneesmiddelen kreeg, een 12 maal verhoogde blootstelling voor totaal ezetimibe in vergelijking met de overeenstemmende controles die alleen ezetimibe kregen. In een cross-over-onderzoek met twee-perioden bij twaalf gezonde proefpersonen, leidde dagelijkse toediening van 20 mg ezetimibe gedurende 8 dagen met een enkele dosis van 100 mg ciclosporine op dag 7, tot een gemiddelde verhoging van 15% in de AUC van ciclosporine (bereik 10% daling tot 51 % verhoging) in vergelijking met een enkele dosis van alleen 100 mg ciclosporine. Er is geen gecontroleerd onderzoek naar het effect van de gecombineerde toediening van ezetimibe op de blootstelling aan ciclosporine uitgevoerd bij niertransplantatiepatiënten.

Niet aanbevolen combinaties
Proteaseremmers: Hoewel het precieze interactiemechanisme niet bekend is, kan gelijktijdig gebruik van een proteaseremmeer de blootstelling aan rosuvastatine sterk verhogen (zie de tabel in rubriek 4.5). Bijvoorbeeld: in een farmacokinetisch onderzoek werd de gelijktijdige toediening van 10 mg rosuvastatine en een combinatieproduct van twee proteaseremmers (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) bij gezonde vrijwilligers geassocieerd met ongeveer een driemaal respectievelijk zevenmaal verhoogde AUC en Cmax van rosuvastatine. Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en sommige combinaties van proteaseremmers kan in aanmerking genomen worden na zorgvuldig overwegen van dosisaanpassingen voor rosuvastatine op basis van de verwachte verhoogde blootstelling aan rosuvastatine (zie rubriek 4.2, 4.4, en de tabel in rubriek 4.5). De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. De start van de behandeling of, zo nodig, een dosisaanpassing, mag alleen gebeuren met de monocomponenten; na het instellen van de geschikte doses, is overschakeling op de vaste dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.
Transporteiwitten remmers: Rosuvastatine is een substraat voor bepaalde transporteiwitten inclusief de 'hepatic uptake transporter' OATP1B1 en de 'efflux transporter' BCRP. Gelijktijdige toediening van Cholecomb met geneesmiddelen die remmers zijn van deze transporteiwitten, kan tot verhoogde plasmaconcentraties van rosuvastatine en een verhoogd risico op myopathie leiden (zie rubriek 4.2, 4.4, en de tabel in rubriek 4.5).

Gemfibrozil en andere lipidenverlagende medicijnen: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en gemfibrozil leidde tot een 2-voudige toename van de Cmax en AUC van rosuvastatine (zie rubriek 4.4). Op basis van gegevens uit specifieke interactiestudies, wordt geen farmacokinetisch relevante interactie met fenofibraat verwacht, maar een farmacodynamische interactie kan optreden.

Gemfibrozil, fenofibraat, andere fibraten en lipidenverlagende doses (meer dan of gelijk aan 1 g/dag) van niacine (nicotinezuur) verhoogden het risico op myopathie wanneer gelijktijdig toegediend met HMG-CoA reductaseremmers, waarschijnlijk omdat ze tot myopathie kunnen leiden wanneer ze alleen worden toegediend.
Bij patiënten die fenofibraat en ezetimibe krijgen, moeten artsen rekening houden met het mogelijke risico op cholelithiase en galblaasaandoening (zie rubriek 4.4 en 4.8). Indien cholelithiase wordt vermoed bij een patiënt die ezetimibe en fenofibraat krijgt, zijn onderzoeken van de galblaas geïndiceerd en moet deze behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.8). Gelijktijdige toediening van fenofibraat of gemfibrozil leidde tot een matige verhoging van totale concentraties van ezetimibe (ongeveer 1.5 respectievelijk 1.7-voudig). De gelijktijdige toediening van ezetimibe met andere fibraten is niet onderzocht. Fibraten kunnen de cholesteroluitscheiding in de gal doen toenemen, wat tot cholelithiase kan leiden. In dierstudies verhoogde ezetimibe soms de cholesterol in de gal, maar niet bij alle soorten (zie rubriek 5.3). Een lithogeen risico geassocieerd met het therapeutische gebruik van ezetimibe, kan niet worden uitgesloten.

Fusidinezuur:
Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met rosuvastatine en fusidinezuur. Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet rosuvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. **Zie ook rubriek 4.4.**

Andere interacties

Antacida: De gelijktijdige toediening van rosuvastatine met een antacidasuspensie die aluminium en magnesiumhydroxide bevat, leidde tot een daling van de plasmaconcentratie van rosuvastatine met ongeveer 50%. Dit effect werd verminderd wanneer het antacidum 2 uur na rosuvastatine werd toegediend. De klinische relevantie van deze interactie werd niet onderzocht. De gelijktijdige toediening van antacida deed de absorptiesnelheid van ezetimibe dalen, maar had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Deze vertraagde absorptiesnelheid wordt niet als klinisch relevant beschouwd.
Erytromycine: Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en erytromycine leidde tot een daling van 20% in de AUC0-t en een daling van 30% in de Cmax van rosuvastatine. Deze interactie wordt mogelijk veroorzaakt door toename van de darmmotiliteit door erytromycine.

Cytochroom P450-enzymes: Resultaten uit *in vitro* en *in vivo* onderzoeken tonen aan dat rosuvastatine noch een remmer noch een induceerder is van cytochroom P450-iso-enzymes. Bovendien is rosuvastatine een slecht substraat voor deze iso-enzymen. Daarom worden geen geneesmiddelinteracties als gevolg van cytochroom P450-gemedieerd metabolisme verwacht. Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen tussen rosuvastatine en ofwel fluconazol (een remmer van CYP2C9 en CYP3A4) ofwel ketoconazol (een remmer van CYP2A6 en CYP3A4).

In preklinische onderzoeken werd aangetoond dat ezetimibe geen induceerder is van de geneesmiddelen metaboliserende cytochroom P450-enzymes. Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen tussen ezetimibe en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze door cytochroom P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, en 3A4, of N-acetyltransferase worden gemetaboliseerd.

Vitamine K-antagonisten: Net als met andere HMG-CoA reductaseremmers, kan bij het begin van de behandeling of verhoging van de dosis

rosuvastatine bij patiënten die gelijktijdig met vitamine K- antagonisten (bv. warfarine of een ander coumarin anticoagulans) worden behandeld, tot een verhoging van de internationale genormaliseerde ratio (International Normalised Ratio, INR) leiden. Stopzetting of neerwaartse titratie van rosuvastatine kan leiden tot een daling in INR. In dergelijke situaties is een adequate monitoring van INR wenselijk.
In een onderzoek met twaalf gezonde volwassen mannen had gelijktijdige toediening van ezetimibe (10 mg eenmaal daags) geen effect op de biologische beschikbaarheid van warfarine en de protrombinetijd. Er waren echter post-marketing meldingen van verhoogde internationale genonnaliseerde ratio (INR) bij patiënten voor wie ezetimibe aan warfarine of fluïndione werd toegevoegd. Indien Cholecomb aan warfarine, een ander coumarine anticoagulans, of fluïndione wordt toegevoegd, moet de INR adequaat worden gemonitord (zie rubriek 4.4).
Ticagrelor: Ticagrelor kan de renale excretie van rosuvastatine beïnvloeden, waardoor het risico op accumulatie van rosuvastatine toeneemt. Hoewel het exacte mechanisme niet bekend is, heeft gelijktijdig gebruik van ticagrelor en rosuvastatine in een aantal gevallen geleid tot vermindering van de nierfunctie, een verhoogde CK spiegel en rhabdomyolyse.

Orale anticonceptiva/hormoonvervangingstherapie (HRT): Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine en orale anticonceptiva leidde tot een toename in AUC van ethinylestradiol en norgestrel van 26% respectievelijk 34%. Met deze verhoogde plasmaconcentraties moet rekening worden gehouden bij het selecteren van de doses van orale anticonceptiva. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar bij patiënten die gelijktijdig rosuvastatine en HRT nemen; een vergelijkbaar effect kan dus niet worden uitgesloten. De combinatie werd echter veel toegepast bij vrouwen in klinisch onderzoek en werd goed verdragen. In klinische interactiestudies had ezetimibe geen effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Colestyramine: Gelijktijdige toediening van colestyramine deed het gemiddelde gebied onder de curve (mean area under the curve, AUC) van totaal ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) afnemen met ongeveer 55%. De incrementele reductie van lage-dichtheid lipoproteïnecholesterol (LDL-C) door het toevoegen van ezetimibe aan colestyramine, kan door deze interactie worden verminderd (zie rubriek 4.2).
Statines: Er werden geen klinisch significante farmacokinetische interacties waargenomen wanneer ezetimibe gelijktijdig werd toegediend met atorvastatine, simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine of rosuvastatine.
Andere geneesmiddelen: Op basis van specifieke interactiestudies wordt geen klinisch relevante interactie tussen rosuvastatine en digoxine verwacht. In klinische interactiestudies had ezetimibe tijdens gelijktijdige toediening geen effect op de farmacokinetiek van dapson, dextromethorfaan, digoxine, glipizide, tolbutamide, of midazolam. Cimetidine, gelijktijdig toegediend met ezetimibe, had geen effect op de biologische beschikbaarheid van ezetimibe.

Interacties die dosisaanpassingen van rosuvastatine vereisen (zie ook de onderstaande tabel 1): Wanneer rosuvastatine samen met andere geneesmiddelen moet worden toegediend waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan rosuvastatine verhogen, moeten de doses worden aangepast. Start met een dosis van 5 mg rosuvastatine eenmaal daags indien een 2-voudige verhoging in blootstelling (AUC) wordt verwacht. De maximale dagelijkse dosis moet zo worden aangepast dat de verwachte blootstelling aan rosuvastatine waarschijnlijk niet hoger zal zijn dan met een dagelijkse dosis van 40 mg rosuvastatine die zonder interagerende geneesmiddelen wordt ingenomen, bijvoorbeeld een dosis van 20 mg rosuvastatine met gemfibrozil (1,9-voudige verhoging), en een dosis van 10 mg rosuvastatine met de combinatie atazanavir/ritonavir (3,1-voudige verhoging).

Als voor een geneesmiddel is waargenomen dat deze de AUC van rosuvastatine met minder dan het tweevoud verhoogd, hoeft de startdosering niet verlaagd te worden maar is voorzichtigheid geboden als de dosering van rosuvastatin hoger is dan 20 mg.

Tabel 1 Effecten van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de blootstelling aan rosuvastatine (AUC; gerangschikt in dalende orde) uit gepubliceerde klinische onderzoeken

Tweevoudige of meer dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatine		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	**Dosisschema rosuvastatine**	**Verandering in AUC van rosuvastatine***
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) eenmaal daags gedurende 15 dagen	10 mg, enkele dosis	7,4-voud ↑
Ciclosporine 75 mg BID tot 200 mg BID, 6 maanden	10 mg eenmaal daags, 10 dagen	7,1-voud ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 dagen	5 mg enkele dosis	5,2-voud ↑
Regorafenib 160 mg per dag, 14 dagen	5 mg enkele dosis	3,8-voud ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg Qd, 8 dagen	10 mg, enkele dosis	3,1-voud ↑
Velpatasvir 100 mg Qd	10 mg, enkele dosis	2,7-voud ↑

Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg Qd/dasabuvir 400 mg BID, 14 dagen	5 mg, enkele dosis	2,6-voud ↑
Teriflunomide	Niet beschikbaar	2,5-voud ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg QD, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	2,3-voud ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg QD, 7 dagen	5 mg eenmaal daags, 7 dagen	2,2-voud ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dagen	20 mg eenmaal daags, 7 dagen	2,1-voud ↑
Capmatinib 400 mg BID	10 mg, enkele dosis	2,1-voud ↑
Clopidogrel 300 mg oplaaddosis, gevolgd door 75 mg na 24 uur	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Fostamatinib 100 mg tweemaal daags	20 mg, enkele dosis	2-voud ↑
Minder dan tweevoudige toename van de AUC van rosuvastatin		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	**Dosisschema rosuvastatine**	**Verandering in AUC van rosuvastatine***
Febuxostat 120 mg QD	10 mg, enkele dosis	1,9-voud ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	**80 mg, enkele dosis**	**1,9-voud** ↑
Eltrombopag 75 mg QD, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,6-voud ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 ml BID, 7 dagen	10 mg eenmaal daags, 7 dagen	1,5-voud ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑
Dronedaron 400 ml BID	Niet beschikbaar	1,4-voud ↑
Itraconazol 200 mg QD, 5 dagen	10 mg, enkele dosis	1,4-voud ↑**
Afname van de AUC van rosuvastatin		
Dosisschema interagerend geneesmiddel	**Dosisschema rosuvastatine**	**Verandering in AUC van rosuvastatine***
Erytromycine 500 mg QID, 7 dagen	80 mg, enkele dosis	20%↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dagen	20 mg, enkele dosis	47% ↓

*Data weergegeven als een x-voudige verandering stellen een eenvoudige verhouding tussen gelijktijdige toediening en toediening van alleen rosuvastatine voor. Data weergegeven als % vertegenwoordigen het procentuele verschil ten opzichte van alleen rosuvastatine. Verhoging is aangegeven als "↑", daling als "↓".
**Er zijn meerdere interactiestudies uitgevoerd met verschillende doseringen van rosuvastatine; de tabel geeft de meest significante ratio weer.
AUC = Area Under Curve, QD = eenmaal daags; BID = tweemaal daags; TID = driemaal daags; QID = viermaal daags.

De volgende geneesmiddelen/combinaties hadden geen klinisch significant effect op de AUC- ratio van rosuvastatine bij gelijktijdige toediening: aleglitazar 0,3 mg 7 dagen dosering; fenofibraat 67 mg 7 dagen TID-dosering; Fluconazol 200 mg 11 dagen QD dosering; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dagen BID dosering; Ketoconazol 200 mg 7 dagen BID dosering; rifampine 450 mg 7 dagen QD dosering; silymarine 140 mg 5 dagen TID-dosering.

De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. De start van de behandeling of, zo nodig, een dosisaanpassing, mag alleen gebeuren met de monocomponenten; na het instellen van de geschikte doses, is overschakeling op de vaste dosiscombinatie van de geschikte sterkte mogelijk.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Cholecomb is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij vrouwen die borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen moeten geschikte anticonceptiemethodes toepassen.

Zwangerschap
Rosuvastatine:
Omdat cholesterol en ander producten van de biosynthese van cholesterol van essentieel belang zijn voor de ontwikkeling van de foetus, weegt het voordeel van de behandeling tijdens de zwangerschap niet op tegen het mogelijke risico van remming van HMG-CoA reductase. Dieronderzoek biedt beperkt bewijs voor reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Indien een patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van Cholecomb, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt.
Ezetimibe:
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van ezetimibe tijdens de zwangerschap. Dieronderzoek naar het gebruik van ezetimibe als monotherapie heeft geen bewijs geleverd van directe of indirecte schadelijke effecten op de dracht, de embryo-foetale ontwikkeling, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Rosuvastatine:
Rosuvastatin wordt bij ratten uitgescheiden in de melk. Er is geen informatie over de uitscheiding van rosuvastatine in de moedermelk bij de mens (zie rubriek 4.3).
Ezetimibe:
Studies met ratten hebben aangetoond dat ezetimibe wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of ezetimibe bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van ezetimibe op de vruchtbaarheid bij de mens. Ezetimibe heeft geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesratten (zie rubriek 5.3).

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

Cholecomb heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Er is geen onderzoek uitgevoerd om het effect van rosuvastatine en/of ezetimibe op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen te bepalen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat tijdens de behandeling duizeligheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Overzicht van het veiligheidsprofiel
De bijwerkingen die met rosuvastatine werden waargenomen waren doorgaans mild en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische onderzoeken, werd minder dan 4% van de met rosuvastatine behandelde patiënten teruggetrokken wegens bijwerkingen.

In klinische onderzoeken met een maximale duur van 112 weken, werd ezetimibe 10 mg daags alleen toegediend aan 2.396 patiënten, of met een statine aan 11.308 patiënten, of met fenofibraat aan 185 patiënten. De bijwerkingen waren gewoonlijk mild en van voorbijgaande aard. De totale incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo. Evenzo was het percentage stopzettingen wegens bijwerkingen vergelijkbaar tussen ezetimibe en placebo.

Volgens beschikbare gegevens namen in klinische studies 1.200 patiënten de combinatie van rosuvastatine en ezetimibes. Zoals gerapporteerd in de gepubliceerde literatuur, zijn de meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan behandeling met de combinatie rosuvastatine-ezetimibe bij patiënten met hypercholesterolemie: verhoogde levertransaminasen, gastro-intestinale problemen en spierpijn. Dit zijn bekende bijwerkingen van de actieve stoffen. Een farmacodynamische interactie, in de vorm van bijwerkingen, tussen rosuvastatine en ezetimibe kan echter niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.2).

Bijwerkingen in tabelvorm
De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: Vaak (≥1/100, <1/10); Soms ≥1/1.000, <1/100); Zelden (≥1/10.000, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**

Bloed-en lymfestelselaan-doeningen			trombocytopenie[2]		trombocytopenie[3]
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheids-reacties inclusief angio-oedeem[2]		overgevoeligheid (inclusief uitslag, netelroos, anafylaxie en angio-oedeem)[3]
Endocriene aandoeningen	diabetes mellitus[1,2]				
Voedings-en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust[3]			
Psychische stoornissen					depressie[2,3]
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn[2,3], duizeligheid[2]	paresthesie[3]		polyneuropathie[2], geheugenverlies[2]	perifere neuropathie[2], slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en nachtmerries)[2], duizeligheid[3] myasthenia gravis
Oogaandoeningen					oculaire myasthenie
Bloedvataandoeningen		opvliegers[3], hypertensie[3]			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		hoest[3]			hoest[2], dyspneu[2,3]
Maagdarmstelselaan-doeningen	constipatie[2], misselijkheid[2], buikpijn[2,3], diarree[3], winderigheid[3]	dyspepsie[3],gastro-oesofageale refluxziekte[3], misselijkheid[3], droge mond[3], gastritis[3]	pancreatitis[2]		diarree[2], pancreatitis[3], constipatie[3]
Lever- en galaandoeningen			verhoogde lever transaminase[2]	geelzucht[2], hepatitis[2]	hepatitis[3], cholelithiase[3], cholecystitis[3]
Huid-en onderhuidaandoeningen		pruritus[2,3], uitslag[2,3], netelroos[2,3]			Steven-Johnsonsyndroom[2], geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[2], erythema multiforme[3]
Skeletspierstelsel en bindweefselaandoeningen	myalgie[2,3]	artralgie[3], spierkrampen[3], nekpijn[3], rugpijn[3], pijn in de ledematen[3]	myopathie (inclusief myositis)[2], lupusachtig syndroom[2], spierbreuk[2]	artralgie[2]	immuungemedieerde necrotiserende myopathie[2], peesaandoeningen, soms gecompliceerd door scheuring[2], myopathie/ rhabdomyolyse[3] (zie rubriek 4.4)
Nier- en urinewegaandoeningen				hematurie[2]	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				gynaecomatie[2]	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie[2], vermoeidheid[3]	pijn op de borst[3], pijn[3], asthenie[3], perifeer oedeem[3]			oedeem[2]

Onderzoeken	ALAT en/of ASAT verhoogd[3]	bloed CPK verhoogd[3], gamma-glutamyltrans-ferase verhoogd[3], leverfunctie-test abnormaal[3]			

[1]De frequentie is afhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose ≥5,6 mmol/l, BMI> 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) - voor rosuvastatine.
[2]Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring.
[3] Er werden bijwerkingen waargenomen van ezetimibe in klinische studies (als monotherapie of in combinatie met statines) of ezetimibe gerapporteerd in de post-marketing ervaring als monotherapie of toegediend samen met een statine. Er werden bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met ezetimibe (N=2.396) en met een hogere incidentie dan met de placebo (N=1.159) of bij patiënten die behandeld werden met ezetimibe in combinatie met een statine (N= 11.308) en met een hogere incidentie dan met de statine alleen (N=9.361). Postmarketing bijwerkingen zijn voortgekomen uit meldingen met ezetimibe, als monotherapie of toegediend samen met een statine.

Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers, is de incidentie van bijwerkingen eerder dosisafhankelijk.

Effecten op de nieren: Proteïnurie, meestal van tubulaire oorsprong, werd met een 'dipstick'-test waargenomen bij patiënten behandeld met rosuvastatine. Verschuivingen in urine-eiwit van 'geen of sporen' tot '++ of meer', werden waargenomen bij < 1% van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 mg en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten behandeld met 40 mg. Een kleine toename in de verschuiving van 'geen of sporen' naar '+' werd waargenomen met de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen vermindert of verdwijnt proteïnurie spontaan met voortgezette behandeling. Analyse van gegevens uit klinisch onderzoek en de post-marketing ervaring heeft tot dusver geen causaal verband aangetoond tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte.

Hematurie werd waargenomen bij patiënten behandeld met rosuvastatine en klinische onderzoeksgegevens tonen aan dat de incidentie laag is.
Effecten op de skeletspieren: Effecten op de skeletspieren bv. myalgie, myopathie (inclusief myositis) en, in zeldzame gevallen, rhabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen, werden gerapporteerd bij met rosuvastatine behandelde patiënten met alle doses en in het bijzonder met doses van > 20 mg.

Een dosisgerelateerde stijging van CK-concentraties werd waargenomen bij patiënten die rosuvastatine namen; de meerderheid van de gevallen was mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Indien CK-concentraties verhoogd zijn (>5xULN), moet de behandeling worden gestaakt (zie rubriek 4.4).
Effecten op de lever: Evenals met andere HMG-CoA-reductaseremmers, werd bij een klein aantal patiënten dat rosuvastatine nam, een dosis-gerelateerde verhoging in transaminasen waargenomen; de meerderheid van de gevallen waren mild, asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:
- Seksuele disfunctie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, in het bijzonder met lange-termijn- behandeling (zie rubriek 4.4).

Het aantal meldingen voor rhabdomyolyse, ernstige nieraandoeningen en ernstige leveraandoeningen (voornamelijk bestaande uit verhoogde levertransaminases) is hoger met de dosis van 40 mg rosuvastatine.

Laboratoriumwaarden
In gecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie, was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen in serum transaminasen (ALAT en/of ASAT ≥3 x ULN, consecutief) vergelijkbaar tussen ezetimibe (0,5%) en placebo (0,3%). In onderzoeken met gelijktijdige toediening, was de incidentie 1,3% voor patiënten behandeld met ezetimibe in combinatie met een statine en 0,4% voor patiënten behandeld met alleen een statine. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, niet geassocieerd met cholestase, en keerden terug naar de uitgangswaarden na stopzetting van de behandeling of met voortgezette behandeling (zie rubriek 4.4).
In klinische onderzoeken werd CPK >10 x ULN gerapporteerd voor 4 van 1.674 (0,2%) patiënten die ezetimibe alleen kregen versus I van 786 (0, I %) patiënten die placebo kregen, en voor 1 van 917 (0,1%) patiënten die ezetimibe in combinatie met een statine kregen versus 4 van 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. Er was niet meer myopathie of rhabdomyolyse geassocieerd met ezetimibe in vergelijking met de relevante controle-arm (placebo of statine alleen) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Cholecomb bij kinderen jonger dan 18 jaar is nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).
Rosuvastatine: In een 52 weken durend klinisch onderzoek met kinderen en adolescenten werden verhogingen van creatinekinase >10 x ULN en spiersymptomen na lichaamsoefening of verhoogde lichamelijke activiteit vaker waargenomen dan bij volwassenen. In andere opzichten was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine vergelijkbaar bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassenen.
Ezetimibe:
Pediatrische patiënten (6 tot 17 jaar)
In een studie met pediatrische (6 tot 10 jaar) patiënten met heterozygote familiaire en niet-familiaire hypercholesterolemie (n = 138), werden verhogingen van ALT en/of AST (≥ 3 x ULN, consecutief) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de ezetimibe-patiënten tegenover 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van CPK (≥ 10X ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gerapporteerd.

In een andere studie met adolescente (10 tot 17 jaar) patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (n = 248), werden verhogingen van ALT en/of AST (≥3 x ULN, consecutief) waargenomen bij 3% (4 patiënten) van de ezetimibe/simvastatine-patiënten tegenover 2% (2 patiënten) in de groep met simvastatine als monotherapie; deze cijfers waren 2% (2 patiënten) respectievelijk 0% voor verhoogde CPK (≥10X ULN). Er werden geen gevallen van myopathie gerapporteerd. Deze onderzoeken waren niet geschikt voor vergelijking van zeldzame bijwerkingen van geneesmiddelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens uit de gepubliceerde literatuur in verband met overdosering van rosuvastatine. Er is geen specifieke behandeling in geval van overdosering met rosuvastatine. In klinische studies werd de toediening van ezetimibe 50 mg/dag, aan 15 gezonde proefpersonen gedurende tot 14 dagen, of 40 mg/dag aan 18 patiënten met primaire hypercholesterolemie gedurende tot 56 dagen, over het algemeen goed verdragen. Bij dieren werd geen toxiciteit waargenomen na enkelvoudige orale doses van 5.000 mg/kg ezetimibe bij ratten en muizen en 3.000 mg/kg bij honden. Er zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd met ezetimibe: de meeste waren niet geassocieerd met negatieve bijwerkingen. Gerapporteerde negatieve ervaringen waren niet ernstig.

In geval van overdosering, moeten symptomatische behandeling en ondersteunende maatregelen worden toegepast. De leverfunctie en CK-concentraties moeten onder toezicht worden gehouden. Hemodialyse levert waarschijnlijk geen voordeel op.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: lipide-modificerende middelen; combinaties van verschillende lipidenmodificerende middelen; ATC code: C10BA06

Rosuvastatine
Werkingsmechanisme
Rosuvastatine is een selectieve en competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzym A omzet in mevalonaat, een voorloper van cholesterol. De voornaamste plaats van werking van rosuvastatine is de lever, het doelorgaan voor cholesterolverlaging.

Rosuvastatine verhoogt het aantal LOL-receptoren op het celoppervlak in de lever, en versterkt de opname en afbraak van LDL; het remt de synthese van VLDL in de lever, waardoor het totale aantal VLDL-en LDL-deeltjes wordt gereduceerd.

Farmacodynamische effecten
Rosuvastatine verlaagt verhoogde spiegels van LOL-cholesterol, totaal cholesterol en triglyceriden, en verhoogt HOL-cholesterol. Het verlaagt ook ApoB, nonHDL-C, VLOL-C, VLOL-TG en verhoogt ApoA-I (zie onderstaande tabel). Rosuvastatine verlaagt ook de LDL-C/HOL-C, totaal CfHOL-C en nonHDL-C/HDL-C en de ApoB/ApoA-I ratio' s.

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

(aangepaste gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarden)

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

Binnen 1 week na de start van de behandeling wordt een therapeutisch effect bereikt; binnen 2 weken wordt 90% van de maximale respons bereikt. De maximale respons wordt doorgaans bereikt na 4 weken en blijft daarna gehandhaafd.
Ezetimibe
Werkingsmechanisme
Ezetimibe is een nieuwe klasse lipide-verlagende verbindingen die de intestinale absorptie van cholesterol en gerelateerde fytosterolen selectief remmen. Ezetimibe is oraal actief, en heeft een werkingsmechanisme dat verschilt van andere klassen cholesterolverlagende verbindingen (bv. statines, galzuursequestranten [harsen], fibrinezuurderivaten, en fytostanolen). Het moleculaire doelwit van ezetimibe is de steroltransporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), die verantwoordelijk is voor de opname van cholesterol en fytosterolen in de darmen.

Ezetimibe nestelt zich in de borstelzoom van de dunne darm en remt de absorptie van cholesterol zodat minder darmcholesterol aan de lever wordt afgegeven; statines reduceren de synthese van cholesterol in de lever; deze afzonderlijke mechanismen zorgen voor een complementaire cholesterolvermindering. In een 2 weken durende klinische studie met 18 patiënten met hypercholesterolemie, remde ezetimibe de intestinale cholesterolabsorptie met 54%, in vergelijking met placebo.

Farmacodynamische effecten
Er werd een reeks preklinische studies uitgevoerd om de selectiviteit van ezetimibe voor de remming van cholesterolabsorptie te bepalen. Ezetimibe remde de absorptie van [^{14}C] cholesterol zonder effect op de absorptie van triglyceriden, vetzuren, galzuren, progesteron, ethinylestradiol, of de in vet oplosbare vitamines A en D.

In epidemiologische studies werd vastgesteld dat cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit evenredig variëren met het niveau van totale-C en LDL-C en omgekeerd evenredig met het niveau van HDL-C. Toediening van ezetimibe met een statine is effectief bij het verlagen van het risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met een coronaire hartziekte en een voorgeschiedenis van ACS voorval.

Gelijktijdige toediening van rosuvastatine-ezetimibe

Klinische werkzaamheid en veiligheid
In een 6 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek met parallelle groepen, werden de veiligheid en werkzaamheid geëvalueerd van ezetimibe (10 mg) toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine versus opwaartse titratie van 5 naar 10 mg of van 10 naar 20 mg (n=440). Samengebrachte gegevens toonden aan dat ezetimibe toegevoegd aan een stabiele behandeling met rosuvastatine 5 mg of 10 mg, de LDL-cholesterol met 21 % verlaagde. Daartegenover deed een verdubbeling rosuvastatine van 10 mg naar 20 mg de LDL-cholesterol dalen met 5,7% (verschil tussen groepen van 15,2%, p <0,001). Individueel reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 5 mg de LDL- cholesterol meer dan rosuvastatine 10 mg (12,3% verschil, p <0,001), en reduceerde ezetimibe plus rosuvastatine 10 mg de LDL-cholesterol meer dan rosuvastatine 20 mg (17,5% verschil, p <0,001).

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Rosuvastatine
Absorptie: De maximale plasmaconcentraties van rosuvastatine worden ongeveer 5 uur na orale toediening bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 20%.

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

Biotransformatie: Rosuvastatine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd (ongeveer 10%). *In vitro* metabolisme studies met gebruik van humane hepatocyten wijzen erop dat rosuvastatine een matig substraat is voor cytochroom P450-gebaseerd metabolisme. CYP2C9 was het belangrijkste betrokken iso-enzym; 2C19, 3A4 en 2D6 waren in mindere mate betrokken. De belangrijkste geïdentificeerde metabolieten zijn de N-desmethyl-en lactonmetabolieten. De N-desmethyl metaboliet is ongeveer 50% minder actief dan rosuvastatine terwijl de lactonvorm als klinisch inactief wordt beschouwd.
Rosuvastatine is voor meer dan 90% verantwoordelijk voor de circulerende HMG-CoA-reductase remmende activiteit.

Eliminatie: Ongeveer 90% van de dosis rosuvastatine wordt onveranderd uitgescheiden met de feces (bestaand uit geabsorbeerde en niet-geabsorbeerde actieve stof) en het restant wordt in de urine uitgescheiden.
Ongeveer 5% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De plasma eliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 19 uur. De eliminatie-halfwaardetijd neemt niet toe met hogere doses. De geometrisch gemiddelde plasmaklaring is ongeveer 50 liter/uur (variatiecoëfficiënt 21,7%). Evenals met andere

HMG-CoA-reductaseremmers, is het membraantransporteiwit OATP-C betrokken bij de opname van rosuvastatine door de lever. Dit transporteiwit speelt een belangrijke rol bij de eliminatie van rosuvastatine door de lever.

Lineariteit: De systemische blootstelling aan rosuvastatine neemt evenredig toe met de dosis. Er zijn geen veranderingen in de farmacokinetische parameters na meerdere dagelijkse doses.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Er was geen klinisch relevant effect van de leeftijd of het geslacht op de farmacokinetiek van rosuvastatine bij volwassenen. De blootstelling bij kinderen en adolescenten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie blijkt vergelijkbaar te zijn met, of lager te zijn dan die bij volwassen patiënten met dyslipidemie (zie verder "Pediatrische populatie").
Ras: Farmaacokinetische studies tonen een ongeveer 2-voudige toename in mediane AUC en Cmax aan bij Aziatische patiënten (Japanse, Chinese, Filipijnse, Vietnamese en Koreaanse patiënten) in vergelijking met het Kaukasisch ras; Aziatisch-Indische patiënten vertonen een ongeveer l,3-voudige toename in mediane AUC en Cmax.
Een populatie--farmacokinetische analyse bracht geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek aan het licht tussen het Kaukasisch ras en negroïde groepen.

Nierinsufficiëntie: In een studie met patiënten met verschillende graden van nierfunctiestoornis, had milde tot matig ernstige nierziekte geen invloed op de plasmaconcentratie van rosuvastatine of de N- desmethyl metaboliet. Patiënten met ernstige stoornis (CLcr < 30 mL/min) hadden een 3-voudige toename van de plasmaconcentratie en een 9-voudige toename van de N-desmethyl metabolietenconcentratie in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, waren de steady-state plasmaconcentraties van rosuvastatine ongeveer 50% hoger in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Leverinsufficiëntie: In een studie met patiënten met verschillende graden van leverfunctiestoornis was er geen bewijs van verhoogde blootstelling aan rosuvastatine bij patiënten met Child-Pugh scores van 7 of lager. Twee patiënten met Child-Pugh scores van 8 en 9 vertoonden echter een systemische blootstelling die minstens verdubbeld was in vergelijking met patiënten met lagere Child-Pugh scores. Er is geen ervaring met proefpersonen met Child-Pugh scores hoger dan 9.

Genetische polymorfismen: Bij de dispositie van HMG-CoA reductaseremmers, inclusief rosuvastatine, zijn de transporteiwitten OATP181en BCRP betrokken. Bij patiënten met genetische polymorfismen van SLCO1B1 (OATP1B1) en/of ABCG2 (BCRP) is er een risico op verhoogde blootstelling aan rosuvastatine. Individuele polymorfismen van SLCO1B1 c.521CC en ABCG2 c.421AA zijn geassocieerd met een hogere blootstelling aan rosuvastatine (AUC) in vergelijking met de genotypen SLCO1B1 c.521TT of ABCG2 c.42ICC. Deze specifieke genotypering is niet vastgesteld in de klinische praktijk, maar voor patiënten van wie bekend is dat ze deze specifieke types van polymorfismen bezitten, wordt een lagere dagelijkse dosis van Cholecomb aanbevolen.

Pediatrische patiënten: Twee farmacokinetische studies met rosuvastatine (toegediend als tabletten) bij pediatrische patiënten met heterozygote familiaire hypercholesterolemie 10-17 of 6-17 jaar (totaal 214 patiënten) toonde aan dat blootstelling bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met of lager lijkt dan die bij volwassen patiënten. Rosuvastatine blootstelling was voorspelbaar met betrekking tot de dosis en de tijd over een periode van twee jaar.

Ezetimibe
Absorptie: Na orale toediening wordt ezetimibe snel geabsorbeerd en in hoge mate geconjugeerd naar een farmacologisch actief fenolglucuronide (ezetimibe-glucuronide). De gemiddelde maximum plasmaconcentraties (Cmax) treden op binnen 1 à 2 uur voor ezetimibe-glucuronide en 4 à 12 uur voor ezetimibe. De absolute biologische beschikbaarheid van ezetimibe kan niet worden bepaald, daar de samenstelling vrijwel onoplosbaar is in waterige oplosmiddelen die geschikt zijn voor injectie.
Gelijktijdige toediening van voedsel (vetrijke of vetarme maaltijden) had geen effect op de orale biologische beschikbaarheid van ezetimibe. Ezetimibe kan met of zonder voedsel worden toegediend.
Distributie: Ezetimibe en ezetimibe-glucuronide worden voor 99,7% respectievelijk 88 tot 92% gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Biotransformatie: Ezetimibe wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de dunne darm en de lever via glucuronideconjugatie (een fase II-reactie) gevolgd door galexcretie. Er werd een minimaal oxidatief metabolisme (een fase I-reactie) waargenomen bij alle geëvalueerde soorten. Ezetimibe en ezetimibe- glucuronide zijn de belangrijkste geneesmiddel-afgeleide verbindingen die in het plasma worden aangetroffen, met 10 tot 20% respectievelijk 80 tot 90% van de totale geneesmiddelenconcentratie in plasma. Zowel ezetimibe als ezetimibe-glucuronide worden langzaam uit het plasma uitgescheiden met tekenen van aanzienlijke enterohepatische recirculering. De halfwaardetijd voor ezetimibe en ezetimibe-glucuronide is ongeveer 22 uur.

Eliminatie: Na orale toediening van ^{14}C-ezetimibe (20 mg) aan menselijke proefpersonen, was de totale ezetimibe verantwoordelijk voor ongeveer 93% van de totale radioactiviteit in plasma. Ongeveer 78% en 11 % van de toegediende radioactiviteit werd teruggewonnen in respectievelijk de feces en de urine, over een opvangperiode van 10 dagen. Na 48 uur waren er geen detecteerbare concentraties van radioactiviteit in het plasma.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht: Plasmaconcentraties voor totaal ezetimibe zijn ongeveer 2 maal hoger bij oudere personen (≥65 jaar) dan bij jongeren (18 tot 45 jaar). De LDL-C-reductie en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen oudere en jongere proefpersonen behandeld met ezetimibe. Er is bijgevolg geen dosisaanpassing nodig bij ouderen.
Plasmaconcentraties voor totaal ezetimibe zijn licht verhoogd (ongeveer 20%) bij vrouwen dan bij mannen. De LDL-C-reductie en het veiligheidsprofiel zijn vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen behandeld met ezetimibe. Er is bijgevolg geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht.
Nierinsufficiëntie: Na een enkele dosis van 10 mg ezetimibe aan patiënten met ernstige nierziekte (n=8; gemiddelde CLCr ≤30 mL/min/ l,73m2), was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,5 maal hoger in vergelijking met gezonde proefpersonen (n=9). Dit resultaat wordt niet als klinisch significant beschouwd. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met verminderde nierfunctie. Een andere patiënt in deze studie (na niertransplantatie, kreeg meerdere geneesmiddelen waaronder ciclosporine) had een 12 maal hogere blootstellingsgraad aan totaal ezetimibe.

Leverinsufficiëntie: Na een enkelvoudige dosis ezetimibe van 10 mg was de gemiddelde AUC voor totaal ezetimibe ongeveer 1,7 maal verhoogd bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child Pugh score 5 of 6), in vergelijking met gezonde proefpersonen. In een 14 dagen durende studie met meerdere doses (10 mg daags) bij patiënten met matige lever insufficiëntie (Child Pugh score 7 tot 9), was de gemiddelde AUC voor het totaal ezetimibe ongeveer 4 maal verhoogd op dag 1 en dag 14 in vergelijking met gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde leverinsufficiëntie. Aangezien de effecten van de verhoogde blootstelling aan ezetimibe bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh score >9) niet bekend zijn, is Cholecomb niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies met toediening van een combinatie van ezetimibe en statines, waren de waargenomen toxische effecten voornamelijk de typische met statines geassocieerde effecten. Sommige toxische effecten waren meer uitgesproken dan wat werd waargenomen tijdens behandeling met alleen statines. Dit wordt toegeschreven aan farmacokinetische en farmacodynamische interacties bij gelijktijdige toediening van de behandelingen. In de klinische studies traden dergelijke interacties niet op. Myopathieën traden bij ratten alleen op na blootstelling aan doses die meerdere malen hoger waren dan de menselijke therapeutische dosis (ongeveer 20 maal hoger dan de AUC voor statines en 500 tot 2.000 maal hoger dan de AUC voor de actieve metabolieten).
In een reeks *in vivo* en *in vitro* studies vertoonde ezetimibe, alleen toegediend of in combinatie met statines, geen genotoxisch potentieel. De tests op carcinogeniciteit op lange termijn van ezetimibe waren negatief.
De gelijktijdige toediening van ezetimibe en statines was niet teratogeen bij ratten. Bij drachtige konijnen werd een klein aantal misvormingen (samengegroeide thoracale en caudale wervels, lager aantal caudale wervels) waargenomen.

Rosuvastatine: Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Er werden geen specifieke tests voor effecten op hERG geëvalueerd. Bijwerkingen die niet in klinische studies maar wel bij dieren werden waargenomen met blootstellingsniveaus vergelijkbaar met klinische blootstellingsniveaus, waren als volgt: in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering werden er histopathologische veranderingen in de lever, waarschijnlijk te wijten aan de farmacologische werking van rosuvastatine, waargenomen bij muizen, ratten en, in mindere mate, met effecten in de galblaas bij honden, maar niet bij apen. Bovendien werd toxiciteit op de testikels waargenomen bij apen en honden met de hogere doseringen. De reproductieve toxiciteit was evident bij ratten, waarbij kleinere worpen, en een lager nestgewicht en lagere overleving van de jongen werd waargenomen met maternaal toxische doses, waarbij de systemische blootstelling meerdere malen hoger was dan het therapeutische blootstellingsniveau.

Ezetimibe: Dierstudies naar de chronische toxiciteit van ezetimibe heeft geen doelorganen voor toxische effecten aangetoond. Bij honden die gedurende vier weken met ezetimibe ≥0,03 mg/kg/dag) werden behandeld, was de cholesterolconcentratie in de ductus cysticus verhoogd met een factor 2,5 tot 3,5. In een eenjarig onderzoek met honden die doses tot 300 mg/kg/dag kregen, werd echter geen verhoogde incidentie van cholelithiase of andere hepatobiliaire effecten waargenomen. De betekenis van deze gegevens voor de mens is niet bekend. Een lithogeen risico geassocieerd met het therapeutische gebruik van ezetimibe, kan niet worden uitgesloten. Ezetimibe had geen effect op de vruchtbaarheid van mannetjes- of vrouwtjesratten, en werd ook niet teratogeen bevonden bij ratten of konijnen, en had geen invloed op de prenatale of postnatale ontwikkeling. Ezetimibe passeerde de placentale barrière bij drachtige ratten en konijnen die meerdere doses van 1.000 mg/kg/dag kregen. De gelijktijdige toediening van ezetimibe met lovastatine leidde tot embryolethale effecten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern
Gesilicifieerde microkryistallijne cellulose (microkristallijne cellulose (E460) en colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551))
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551) Magnesiumstearaat (E572)
Povidon (E1201)
Croscarmellose natrium (E468) Microkristallijne cellulose (E460)
Mannitol (E421) Natriumlaurylsulfaat (E514)
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose (E463)

Omhulsel van de capsule

Cholecomb 10 mg/10 mg harde capsules:
Kapje en romp: Geel ijzeroxide (E 172), titaniumdioxide (E 171), gelatine

Cholecomb 20 mg/10 mg harde capsules:
Kapje: Rood ijzeroxide (E 172), titaniumdioxide (E 171), geel ijzeroxide (El 72), gelatine.
Romp: Geel ijzeroxide (E 172), titaniumdioxide (E 17I), gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg/10 mg en 20 mg/10 mg: Verpakkingen van 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 harde capsules in een koude blisterverpakking (OPA/Al/PVC//Al).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30 38
1106 Budapest
Hongarije

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

Cholecomb 10 mg/10 mg capsules, hard : BE596986
Cholecomb 20 mg/10 mg capsules, hard : BE597084

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENLNG/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/12/2021
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2025.