

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zenon 10 mg / 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Zenon 20 mg / 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Zenon 40 mg / 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zenon 10 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibia.  
Zenon 20 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibia.  
Zenon 40 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg rosuvastatiinia (rosuvastatiinikalsiumina) ja 10 mg etsetimibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Zenon 10 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 222,0 mg laktoosimonohydraattia ja enintään 2,4 mg natriumia.  
Zenon 20 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 283,0 mg laktoosimonohydraattia ja enintään 2,7 mg natriumia.  
Zenon 40 mg / 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 405,0 mg laktoosimonohydraattia ja enintään 3,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Zenon 10 mg / 10 mg: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on n. 9,1 mm.  
Zenon 20 mg / 10 mg: keltainen tai vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on n. 9,9 mm.  
Zenon 40 mg / 10 mg: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on n. 11,1 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Primaarinen hyperkolesterolemia / homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (HoFH)

Zenon on tarkoitettu korvaavaksi ruokavaliohoidon lisähoidoksi aikuispotilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen familiaalinen tai ei-familiaalinen) tai homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja joiden sairaus pysyy hallinnassa rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmällä, kun niitä käytetään erillisinä valmisteina samanaikaisesti ja samalla annostasolla kuin kiinteäannoksista yhdistelmää.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Potilaan on noudatettava asianmukaista rasva-arvoja alentavaa ruokavaliota, ja hänen on jatkettava tämän ruokavaliion noudattamista Zenon -hoidon aikana.

Zenon ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa tai annoksia tarvittaessa muuttaa vain erillisillä lääkeaineilla, ja kun sopivat annokset on määritetty, voidaan siirtyä sopivan vahvuiseen kiinteäannoksiseen yhdistelmävalmisteeseen.

Potilaan on käytettävä samaa vahvuutta kuin edeltävässä hoidossa. Suositeltu annos on yksi Zenon -tabletti vuorokaudessa.

### *Samanaikainen käyttö sappihappoja sitovien aineiden kanssa*

Zenon -valmiste on otettava joko vähintään 2 tuntia ennen sappihappoja sitovan aineen ottamista tai vähintään 4 tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### *Pediatriset potilaat*

Zenon-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### *Iäkkäät potilaat*

Rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos yli 70-vuotiaille potilaille on 5 mg (ks. kohta 4.4). Yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon saa aloittaa tai annoksia tarvittaessa muuttaa vain erillisillä lääkeaineilla, ja kun sopivat annokset on määritetty, voidaan siirtyä sopivan vahvuiseen kiinteäannoksiseen yhdistelmävalmisteeseen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat 5–6). Zenon -hoitoa ei suositella, jos potilaalla on kohtalainen (Child-Pugh-luokat 7–9) tai vaikea (Child-Pugh-luokka yli 9) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Zenon on vasta-aiheinen, jos potilaalla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) on 5 mg. 40 mg / 10 mg:n annos on vasta-aiheinen, jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Zenon-valmistetta ei saa käyttää millään annoksella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Rotu*

Suurentunutta systeemistä rosuvastatiinialtistusta on havaittu aasialaisilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos syntyperältään aasialaisille potilaille on 5 mg. Kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon aloittamiseen ja annoksen muuttamiseen on käytettävä yksittäisiä lääkeaineita sisältäviä valmisteita. Zenon 40 mg / 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vasta-aiheisia näille potilaille (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Geneettiset polymorfismit*

Tietyntyypisten geneettisten polymorfismien tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta (ks. kohta 5.2). Pienempää Zenon -valmisteen vuorokausiannosta suositellaan, jos potilaalla tiedetään olevan jokin näistä tietyntyypisistä polymorfismeista.

### *Annostus potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä*

Rosuvastatiinin suositeltu aloitusannos on 5 mg potilaille, joilla on myopatialle altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4). Kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloittamiseen. Hoidon aloittamiseen ja annoksen muuttamiseen on käytettävä yksittäisiä lääkeaineita sisältäviä valmisteita. Zenon 40 mg / 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vasta-aiheisia joillekin näistä potilaista (ks. kohta 4.3).

### *Samanaikainen hoito*

Rosuvastatiini on useiden kuljettajaproteiinien (esim. OATP1B1:n ja BCRP:n) substraatti. Myopatian (mukaan lukien raskaus) riski suurenee, jos Zenon -valmistetta annetaan samanaikaisesti tiettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka saattavat suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuutta, mikä johtuu yhteisvaikutuksesta näiden kuljettajaproteiinien kanssa (esim. siklosporiini ja tietyt proteaasin estäjät, kuten ritonaviiriin sekä atatsanaviiriin, lopinaviiriin ja/tai tipranaviiriin yhdistelmät; ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Mahdollisuuksien mukaan on pohdittava vaihtoehtoisia lääkkeitä, ja tarvittaessa on harkittava Zenon -hoidon väliaikaista keskeyttämistä. Jos näiden lääkevalmisteiden ja Zenon -valmisteen samanaikainen anto on välttämätöntä, samanaikaisen hoidon ja rosuvastatiinin annostuksen muuttamisen hyötyjä ja riskejä on punnittava tarkoin (ks. kohta 4.5).

### Antotapa

Lääke otetaan suun kautta. Zenon voidaan antaa mihin aikaan päivästä tahansa, ja se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletti niellään kokonaisuudessaan veden kanssa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus ja imetys, sekä käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä asianmukaista ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- Aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, pysyvästi kohonneet seerumin transaminaasiarvot ja seerumin minkä tahansa transaminaasiarvon suureneminen yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan (ULN) nähden (ks. kohta 4.4).
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).
- Myopatia (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen siklosporiinihoito (ks. kohta 4.5).

40 mg / 10 mg:n annos on vasta-aiheinen, jos potilaalla on myopatialle tai raskauden aikana altistavia tekijöitä. Tällaisia tekijöitä ovat:

- kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min)
- hypotyreoosi
- potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä aiemmin ilmennyt lihastoksisuus
- alkoholin väärinkäyttö
- tilanteet, joissa plasman rosuvastatiinipitoisuus voi suurentua
- potilaan aasialainen tausta
- samanaikainen fibraattien käyttö.

(Ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2.)

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### ***Luustolihasvaikutukset***

Luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa ja harvoin rabdomyolyyssia, on ilmoitettu rosuvastatiinilla hoidetuilla potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla. Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu enemmän rosuvastatiinin käyttöön liittyneitä rabdomyolyyssitapauksia, kun annos on ollut 40 mg. Myopatia- ja rabdomyolyyssitapauksia on ilmoitettu etsetimibin myyntiintulon jälkeen. Rabdomyolyyssia on kuitenkin ilmoitettu hyvin harvoin etsetimibimonoterapian yhteydessä ja hyvin harvoin, kun etsetimibia on käytetty muiden sellaisten lääkeaineiden lisäksi, joiden käyttöön tiedetään liittyvän suurentunut rabdomyolyyysin riski.

Jos myopatiaa epäillään lihasoireiden perusteella tai jos se vahvistetaan kreatiinifosfokinaasiarvojen (CPK) perusteella, Zenon -valmisteen ja kaikkien muiden potilaan samanaikaisesti ottamien rabdomyolyyysin riskiä suurentavien lääkeaineiden käyttö on lopetettava välittömästi. Kaikille Zenon-hoitoa aloittaville potilaille on kerrottava myopatian riskistä, ja heitä on kehoitettava ilmoittamaan nopeasti selittämättömästä lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta (ks. kohta 4.8).

##### ***Kreatiinikinaasin määrittäminen***

Kreatiinikinaasia (CK) ei pidä mitata voimakkaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä tilanteessa, jossa kreatiinikinaasiarvon kohoamiselle on olemassa todennäköinen vaihtoehtoinen syy, sillä ne voivat sekoittaa tulosten tulkinnan. Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa huomattavasti suurentunut ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), arvo on mitattava uudestaan 5–7 vuorokauden kuluttua. Jos mittauksen toistaminen vahvistaa, että kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa  $> 5 \times \text{ULN}$ , hoitoa ei pidä aloittaa.

##### ***Ennen hoitoa***

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on myopatialle tai rabdomyolyyssille altistavia tekijöitä.

Tällaisia tekijöitä ovat:

- munuaisten vajaatoiminta
- hypotyreoosi
- potilaalla tai suvussa aiemmin esiintyneet perinnölliset lihassairaudet
- toisen HMG-CoA-reduktaasin estäjän tai fibraatin käytön yhteydessä aiemmin ilmennyt lihastoksisuus
- alkoholin väärinkäyttö
- yli 70 vuoden ikä
- tilanteet, joissa pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.2)
- samanaikainen fibraattien käyttö.

Tällaisilla potilailla hoidon aiheuttamaa riskiä on arvioitava suhteessa mahdolliseen hyötyyn, ja kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa merkittävästi suurentunut ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), hoitoa ei pidä aloittaa.

##### ***Hoidon aikana***

Potilasta on kehoitettava ilmoittamaan selittämättömästä lihaskivusta, -heikkoudesta tai -kouristuksista välittömästi, erityisesti jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta. Tällaisten potilaiden kreatiinikinaasiarvot on mitattava. Hoito on lopetettava, jos kreatiinikinaasiarvo on huomattavasti koholla ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) tai jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa (vaikka kreatiinikinaasiarvot olisivat korkeintaan  $5 \times \text{ULN}$ ). Jos oireet häviävät ja kreatiinikinaasiarvot palaavat normaaleiksi, on harkittava rosuvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai hoidon aloittamista toisella HMG-CoA-reduktaasin estäjällä pienimmällä mahdollisimmalla annoksella. Tällöin potilaan tilaa on seurattava tarkasti. Rutiinomainen kreatiinikinaasiarvojen seuranta ei ole tarpeen, jos potilaalla ei ole oireita.

Statiinihoidon, myös rosuvastatiinihoidon, aikana tai sen jälkeen on hyvin harvoin ilmoitettu nekrotisoivaa autoimmunimyoosiittia. Nekrotisoivan autoimmunimyoosiitin kliinisiä oireita ovat proksimaalinen lihasheikkous ja suurentuneet seerumin kreatiinihämölyarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Kliinisissä tutkimuksissa ei saatu näyttöä lisääntyneistä luurankolihasvaikutuksista, kun pienelle määrälle potilaita annettiin rosuvastatiinia ja muuta samanaikaista lääkettä. Myosiitin ja myopatian ilmaantuvuuden on kuitenkin havaittu suurentuneen potilailla, jotka saivat muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä yhdessä fibriniinijohdosten, kuten gemfibrotsiilin, siklosporiinin, nikotiinihapon, atsolisieniläkkeiden, proteaasin estäjien ja makrolidiantibioottien kanssa.

Gemfibrotsiili suurentaa myopatian riskiä, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiettyjen HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Siksi rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin yhdistelmää ei suositella.

Rosuvastatiinin ja fibraattien tai niasiinin yhteiskäytöstä saatavaa hyötyä rasva-arvojen paranemisessa edelleen on verrattava huolellisesti mahdollisiin riskeihin, jotka liittyvät tällaisiin yhdistelmiin. 40 mg:n rosuvastatiiniannos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Zenon -valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla on akuutti, vakava sairaus, joka viittaa myopatiaan tai altistaa potilaan raskauden aiheuttamalle munuaisten vajaatoiminnalle (esim. sepsis, hypotensio, suuri leikkaus, vamma, vaikeat metaboliset ja endokriiniset häiriöt sekä elektrolyyttihäiriöt, tai kontrolloimattomat kouristuskohtaukset).

### ***Maksavaikutukset***

Kontrolloiduissa samanaikaista antoa koskevissa tutkimuksissa, joissa potilaat saivat etsetimibia statiinin kanssa, on havaittu peräkkäisiä suurentuneita transaminaasiarvoja (vähintään 3-kertaisia viitealueen ylärajaan [ULN] nähden).

On suositeltavaa, että maksan toimintakokeet tehdään ennen hoidon aloitusta ja 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta. Rosuvastatiinin käyttö on lopetettava tai annosta on pienennettävä, jos seerumin transaminaasiarvo on yli 3-kertainen viitealueen ylärajaan nähden. Vakavia maksaan liittyviä tapahtumia (lähinnä kohonneita maksan transaminaasiarvoja) on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeen enemmän 40 mg:n annoksella.

Jos potilaalla on kilpirauhasen vajaatoiminnasta tai nefroottisesta oireyhtymästä johtuva sekundaarinen hyperkolesterolemia, perussairaus on hoidettava ennen rosuvastatiinihoidon aloittamista.

Suurentuneen etsetimibialtistuksen vaikutuksia kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei tunneta, joten Zenon -valmisteen käyttöä ei suositella (ks. kohta 5.2).

### ***Maksasairaudet ja alkoholi***

Kuten muitakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, rosuvastatiinia on käytettävä varoen, jos potilas käyttää suuria määriä alkoholia ja/tai hänellä on ollut maksasairaus.

### ***Munuaisvaikutukset***

Rosuvastatiinia suurilla, erityisesti 40 mg:n annoksilla, saaneilla potilailla on virtsan liuskatesteissa havaittu proteinuriaa, joka on osoittautunut yleensä tubulusperäiseksi ja ollut useimmissa tapauksissa ohimenevää tai ajoittaista. Proteinurian ei ole osoitettu ennustavan akuuttia tai etenevää munuaissairautta (ks. kohta 4.8). Myyntiintulon jälkeen on ilmoitettu vakavia munuaisiin liittyviä tapahtumia enemmän 40 mg:n annoksella. Munuaisten toiminnan arviointia rutiiniseurannan yhteydessä on harkittava, jos potilaan käyttämä annos on 40 mg.

### ***Diabetes***

On olemassa viitteitä siitä, että statiineilla on veren glukoosipitoisuutta suurentava luokkavaikutus, ja joillekin potilaille, joilla on suuri diabeteksen kehittymisen riski, ne saattavat aiheuttaa niin merkittävän hyperglykemian, että sitä on asianmukaista hoitaa kuten diabetesta. Statiinien verisuonitapahtumien riskiä pienentävän vaikutuksen hyödyt ovat kuitenkin tätä riskiä suuremmat, eikä statiinilääkitystä pidä lopettaa tämän vuoksi. Riskiryhmään kuuluvia potilaita (glukoosin paastoarvo 5,6–6,9 mmol/l,

painoindeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , kohonneet triglyseridiarvot, hypertensio) on tarkkailtava sekä kliinisesti että biokemiallisesti kansallisten suositusten mukaisesti.

JUPITER-tutkimuksessa ilmoitettu diabeteksen kokonaisilmaantuvuus oli 2,8 % rosuvastatiinia saaneiden ryhmässä ja 2,3 % lumelääkettä saaneiden ryhmässä, ja diabetesta ilmeni pääasiassa potilailla, joiden glukoosin paastoarvo oli 5,6–6,9 mmol/l.

### ***Interstitiaalinen keuhkosairaus***

Poikkeuksellisissa tapauksissa on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisen hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, ei-produktiivinen yskä ja yleisen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito on lopetettava.

### ***Proteaasin estäjät***

Suurentunutta systeemistä rosuvastatiinialtistusta on havaittu tutkittavilla, jotka ovat saaneet rosuvastatiinia samanaikaisesti eri proteaasin estäjien kanssa yhdistelmänä ritonaviirin kanssa. On syytä ottaa huomioon sekä Zenon -valmisteen rasva-arvoja alentavan vaikutuksen hyödyt proteaasin estäjiä saavilla HIV-potilailla että plasman rosuvastatiinipitoisuuden suurenemisen riski hoitoa aloitettaessa ja rosuvastatiiniannosta suurennettaessa proteaasin estäjiä saavilla potilailla. Samanaikaista käyttöä tiettyjen proteaasin estäjien kanssa ei suositella, ellei rosuvastatiiniannosta muuteta (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### ***Fibraatit***

Etsetimbin turvallisuutta ja tehoa yhdessä fibraattien kanssa ei ole vahvistettu (ks. edellä sekä kohdat 4.3 ja 4.5).

Jos Zenon -valmistetta ja fibraattia käyttävällä potilaalla epäillään sappikivitaattia, sappirakko on tutkittava ja tämä lääkehoito lopetettava (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

### ***Antikoagulantit***

Jos Zenon -valmistetta käytetään varfariinin, toisen kumariiniantikoagulantin tai fluindionin lisänä, INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

### ***Fusidiinihappo***

Zenon -valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 vuorokauden aikana fusidiinihappohoidon päättymisen jälkeen. Jos katsotaan, että systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, statiinihoito on lopetettava koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilailla, jotka ovat saaneet yhdistelmänä fusidiinihappoa ja statiineja, on ilmoitettu raskautta (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta on kehoitettava hakeutumaan lääkärin vastaanotolle välittömästi, jos hänellä ilmenee lihaskipua tai -arkuutta. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokauden kuluttua viimeisen fusidiinihappoannoksen saamisesta.

Poikkeustilanteissa, joissa tarvitaan pitkäaikaista systeemistä fusidiinihappohoitoa esim. vaikeiden infektioiden hoitoon, Zenon -valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarve on harkittava tapauskohtaisesti ja potilaan on oltava tarkassa lääkärin valvonnassa.

### ***Rotu***

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat rosuvastatiinialtistuksen olevan suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

### ***Pediatriset potilaat***

Zenon -valmisteen käyttöä ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### **Zenon sisältää laktoosimonohydraattia ja natriumia**

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli se ei sisällä natriumia käytännössä lainkaan.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Vasta-aiheiset yhdistelmät:

*Siklosporiini:* Zenon -valmisteen samanaikainen anto siklosporiinin kanssa on vasta-aiheista rosuvastatiinin vuoksi (ks. kohta 4.3). Rosuvastatiinin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön aikana rosuvastatiinin AUC-arvot olivat keskimäärin 7 kertaa suuremmat kuin terveillä vapaaehtoisilla havaitut (ks. taulukko 1). Samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman siklosporiinipitoisuuteen.

Tutkimuksessa, joka tehtiin kahdeksalla munuaisensiirron saaneella potilaalla, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli > 50 ml/min ja jotka saivat siklosporiinia vakaalla annoksella, etsetimibin 10 mg:n kerta-annos suurensi kokonaisetsetimibialtistuksen keskimääräisen AUC-arvon 3,4-kertaiseksi (vaihteluväli 2,3-kertaisesta 7,9-kertaiseen) verrattuna toisessa tutkimuksessa pelkkää etsetimibia saaneiden terveiden tutkittavien verrokkiryhmään (n = 17). Eräässä eri tutkimuksessa siklosporiinia ja useita muita lääkkeitä saaneella munuaisensiirtopotilaalla, jolla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, todettiin 12-kertainen kokonaisetsetimibialtistus verrattuna samaan aikaan pelkkää etsetimibia saaneisiin verrokkeihin. Kaksijaksoisessa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 12 tervettä tutkittavaa, etsetimibin antaminen 20 mg:n annoksella vuorokaudessa kahdeksan vuorokauden ajan yhdessä päivänä 7 annettua siklosporiinin 100 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi siklosporiinin AUC-arvoa keskimäärin 15 % (vaihteluväli -10 %:sta +51 %:iin) verrattuna siklosporiinin yksinään annettuun 100 mg:n kerta-annokseen. Samanaikaisesti annetun etsetimibin vaikutuksesta munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinialtistukseen ei ole tehty kontrolloitua tutkimusta.

### Ei-suositeltavat yhdistelmät:

*Fibraatit ja muut rasva-arvoja alentavat valmisteet:* Lääkärin on oltava tietoisia mahdollisesta sappikivitaudin ja sappirakon sairauden riskistä fenofibraattia ja etsetimibia saavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos etsetimibia ja fibraattia käytävällä potilaalla epäillään sappikivitautia, sappirakko on tutkittava ja tämä läikehoito lopetettava (ks. kohta 4.8). Fenofibraatin tai gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö suurensi hieman etsetimibin kokonaispitoisuutta (fenofibraatin käyttö noin 1,5-kertaiseksi ja gemfibrotsiilin käyttö noin 1,7-kertaiseksi).

Etsetimibin samanaikaista käyttöä muiden fibraattien kanssa ei ole tutkittu. Fibraatit saattavat lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, mikä voi aiheuttaa sappikivitaudin. Eläinkokeissa etsetimibi toisinaan suurensi kolesterolin määrää sappinesteessä, mutta ei kaikilla lajeilla (ks. kohta 5.3). Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenistä riskiä ei voida poissulkea.

Rosuvastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö aiheutti rosuvastatiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen kaksinkertaistumisen (ks. kohta 4.4).

Spesifisten yhteisvaikutustutkimusten perusteella farmakokineettisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia fenofibraatin kanssa ei ole odotettavissa, mutta farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä. Gemfibrotsiili, fenofibraatti, muut fibraatit ja rasva-arvoja alentavat annokset ( $\geq 1$  g/vrk) niasiinia (nikotiinihappoa) lisäävät myopatian riskiä, kun niitä annetaan samanaikaisesti HMG-CoA-reduktaasin estäjien kanssa. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että ne voivat aiheuttaa myopatiaa myös yksin annettuina. 40 mg /10 mg:n annos on vasta-aiheinen samanaikaisen fibraattilääkityksen kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

*Proteaasin estäjät:* Vaikka yhteisvaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta, samanaikainen proteaasin estäjän käyttö saattaa suurentaa rosuvastatiinialtistusta voimakkaasti (ks. taulukko 1). Kun

farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin terveille vapaaehtoisille 10 mg rosuvastatiinia samanaikaisesti kahta proteaasin estäjää sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg), havaittiin keskimäärin 3-kertainen nousu rosuvastatiinin AUC-arvossa ja 7-kertainen nousu  $C_{max}$ -arvossa. Rosuvastatiinin ja tiettyjen proteaasin estäjien yhdistelmien samanaikaista käyttöä voidaan harkita, jos rosuvastatiiniannokseen tehtävät muutokset on suunniteltu huolellisesti rosuvastatiinialtistuksen arvioituun lisääntymiseen perustuen (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

*Kuljettajaproteiinien estäjät:* Rosuvastatiini on tiettyjen kuljettajaproteiinien, kuten maksaan otton kuljettaja OATP1B1:n ja effluksikuljettaja BCRP:n, substraatti. Rosuvastatiinin samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka estävät näitä kuljettajaproteiineja, saattaa suurentaa plasman rosuvastatiinipitoisuutta ja myopatian riskiä (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5 taulukko 1).

*Fusidiinihappo:* Myopatian, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, riski saattaa suurentua, kun systeemisesti vaikuttavaa fusidiinihappoa annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (farmakodynaaminen, farmakokineettinen vai molemmat) ei vielä tunneta. Tätä yhdistelmää saaneilla potilailla on ilmoitettu rhabdomyolyyssia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia).

Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, rosuvastatiinihoito on lopetettava koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Katso myös kohta 4.4.

#### Muut yhteisvaikutukset:

*Sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymit:* *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimusten tulokset osoittavat, että rosuvastatiini ei estä eikä indusoi sytokromi P<sub>450</sub> -isoentsyymejä. Lisäksi rosuvastatiini on näiden isoentsyymien heikko substraatti. Siksi sytokromi P<sub>450</sub> -välitteisestä metaboliasta johtuvia yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Rosuvastatiinilla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia flukonatsolin (CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) tai ketokonatsolin (CYP2A6:n ja CYP3A4:n estäjä) kanssa.

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että etsetimibi ei indusoi lääkkeitä metaboloivia sytokromi P<sub>450</sub> -entsyymejä. Etsetimibilla ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään metaboloituvan sytokromi P<sub>450</sub>-1A2:n, -2D6:n, -2C8:n, -2C9:n ja -3A4:n tai N-asetyyli-transferraasin välityksellä.

*Antasidit:* Samanaikainen antasidin antaminen hidasti etsetimibin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta etsetimibin hyötyosuuteen. Tämän hidastuneen imeytymisen ei katsota olevan kliinisesti merkittävää.

Rosuvastatiinin antaminen samanaikaisesti alumiinia ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidisuspension kanssa pienensi plasman rosuvastatiinipitoisuutta noin 50 %. Tämä vaikutus väheni, kun antasidi annettiin 2 tuntia rosuvastatiinin jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

*Kolestyramiini:* Samanaikainen kolestyramiinin antaminen pienensi kokonaisetsetimibialtistuksen (etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi) keskimääräistä AUC-arvoa noin 55 %. Tästä etsetimibin käytöstä kolestyramiinin lisänä johtuva LDL - kolesteroliarvon pienenemiseen kohdistuva lisävaikutus saattaa heikentää tämän yhteisvaikutuksen vuoksi (ks. kohta 4.2).

*Antikoagulantit, K-vitamiiniantagonistit:* Kahdellatoista terveellä aikuisella miehellä tehdyssä tutkimuksessa etsetimibin (10 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen antaminen ei vaikuttanut merkittävästi varfariinin hyötyosuuteen eikä protrombiiniaikaan. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on kuitenkin raportoitu kohonneita INR-arvoja potilailla, joiden varfariini- tai fluindionihoidon oli lisätty etsetimibi. Jos Zenon -valmistetta käytetään varfariinin, toisen kumariiniantikoagulantin tai fluindionin lisänä, INR-arvoa on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).



Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, rosuvastatiinihoidon aloittaminen tai rosuvastatiiniannoksen suurentaminen potilailla, jotka saavat samanaikaisesti K-vitamiiniantagonistia (kuten varfariinia tai toista kumariiniantikoagulanttia), saattaa suurentaa INR-arvoa.

Rosuvastatiinihoidon lopettaminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tilanteissa asianmukainen INR-arvon seuranta on suositeltavaa.

*Erytromysiini:* Rosuvastatiinin ja erytromysiinin samanaikainen käyttö pienensi rosuvastatiinin AUC<sub>(0-t)</sub>-arvoa 20 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 30 %. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua erytromysiini aiheuttamasta suoliston motiliteetin lisääntymisestä.

*Ehkäisytabletit/hormonikorvaushoito (HRT):* Rosuvastatiinin ja ehkäisytablettien samanaikainen käyttö suurensi etinyyliestradiolin AUC-arvoa 26 % ja norgestreelin AUC-arvoa 34 %. Suurentuneet pitoisuudet plasmassa on otettava huomioon valittaessa ehkäisytablettien annosta. Rosuvastatiinia ja hormonikorvaushoitoa samanaikaisesti käyttäneistä naisista ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja, joten samanlaisen vaikutuksen mahdollisuutta ei voida poissulkea. Yhdistelmää on kuitenkin käytetty laajalti naisille kliinisissä tutkimuksissa, ja se oli hyvin siedetty.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa etsetimibilla ei ollut vaikutusta ehkäisytablettien (etinyyliestradioli ja levonorgestreeli) farmakokinetiikkaan.

*Muut lääkevalmisteet:* Rosuvastatiinilla tehdyistä spesifisistä yhteisvaikutustutkimuksista saatujen tietojen perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa ei ole odotettavissa. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa samanaikaisesti annettu etsetimibi ei vaikuttanut dapsonin, dekstrometorfaanin, digoksiinin, glipitsidin, tolbutamidin tai midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Etsetimibin kanssa samanaikaisesti annettu simetidiini ei vaikuttanut etsetimibin hyötyosuuteen.

### **Rosuvastatiiniannoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. myös taulukko 1):**

Kun rosuvastatiinia on välttämätöntä antaa samanaikaisesti sellaisten muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan rosuvastatiinialtistusta, annoksia on muutettava.

Enimmäisvuorokausiannosta on muutettava niin, että odotettavissa oleva rosuvastatiinialtistus ei todennäköisesti ylitä altistusta, jonka aiheuttaa 40 mg:n vuorokausiannos rosuvastatiinia, joka otetaan ilman yhteisvaikutuksia aiheuttavia lääkevalmisteita; esimerkiksi 20 mg:n annos rosuvastatiinia gemfibrosiilin kanssa (1,9-kertainen suureneminen) ja 10 mg:n annos rosuvastatiinia ritonaviiriin ja atatsanaviiriin yhdistelmän kanssa (3,1-kertainen suureneminen).

### **Taulukko 1 Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutus rosuvastatiinialtistukseen (AUC; vaikutuksen suuruuden mukaan alenevassa järjestyksessä) julkaistujen kliinisten tutkimusten perusteella**

<b>Yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen annostusohjelma</b>	<b>Rosuvastatiinin annostusohjelma</b>	<b>Rosuvastatiinin AUC-arvon muutos*</b>
Siklosporiini 75 mg 2 kertaa vuorokaudessa – 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 6 kk	10 mg kerran vuorokaudessa, 10 vrk	7,1-kertainen ↑
Atatsanaviiri 300 mg / ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	3,1-kertainen ↑
Regorafenibi 160 mg kerran vuorokaudessa, 14 vrk	5 mg, kerta-annos	3,8-kertainen ↑
Lopinaviiri 400 mg / ritonaviiri 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 17 vrk	20 mg kerran vuorokaudessa, 7 vrk	2,1-kertainen ↑
Velpatasviiri 100 mg kerran vuorokaudessa	10 mg, kerta-annos	2,7-kertainen ↑
Ombitasviiri 25 mg / paritapreviiri 150 mg / ritonaviiri 100 mg kerran vuorokaudessa / dasabuviiri 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa,	5 mg, kerta-annos	2,6-kertainen ↑

14 vrk		
Gratsopreviiri 200 mg / elbasviiri 50 mg kerran vuorokaudessa, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	2,3-kertainen ↑
Glekapreviiri 400 mg / pibrentasviiri 120 mg kerran vuorokaudessa, 7 vrk	5 mg kerran vuorokaudessa, 7 vrk	2,2-kertainen ↑
Klopidogreeli 300 mg latausannos, sitten 75 mg 24 tunnin kuluttua	20 mg, kerta-annos	2-kertainen ↑
Gemfibrotsiili 600 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	1,9-kertainen ↑
Eltrombopagi 75 mg kerran vuorokaudessa, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	1,6-kertainen ↑
Darunaviiri 600 mg / ritonaviiri 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 7 vrk	10 mg kerran vuorokaudessa, 7 vrk	1,5-kertainen ↑
Tipranaviiri 500 mg / ritonaviiri 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 11 vrk	10 mg, kerta-annos	1,4-kertainen ↑
Dronedaroni 400 mg 2 kertaa vuorokaudessa	Ei saatavilla	1,4-kertainen ↑
Itrakonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	**1,4-kertainen ↑
Fosamprenaviiri 700 mg / ritonaviiri 100 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 8 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Aleglitasaari 0,3 mg, 7 vrk	40 mg, 7 vrk	↔
Silymariini 140 mg 3 kertaa vuorokaudessa, 5 vrk	10 mg, kerta-annos	↔
Fenofibraatti 67 mg 3 kertaa vuorokaudessa, 7 vrk	10 mg, 7 vrk	↔
Rifampiini 450 mg kerran vuorokaudessa, 7 vrk	20 mg, kerta-annos	↔
Ketokonatsoli 200 mg 2 kertaa vuorokaudessa, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa, 11 vrk	80 mg, kerta-annos	↔
Erytromysiini 500 mg 4 kertaa vuorokaudessa, 7 vrk	80 mg, kerta-annos	20 % ↓
Baikaliini 50 mg 3 kertaa vuorokaudessa, 14 vrk	20 mg, kerta-annos	47% ↓
<p>* x-kertainen muutos tarkoittaa yksinkertaista suhdetta samanaikaisen annon ja pelkän rosuvastatiinin annon välillä. Prosentteina ilmoitettu muutos tarkoittaa prosentuaalista eroa suhteessa pelkkään rosuvastatiiniin.</p> <p>Suureneminen on merkitty “↑”, ei muutosta ”↔”, pieneneminen “↓”.</p> <p>** Eri rosuvastatiiniannoksilla on tehty useita yhteisvaikutustutkimuksia, taulukossa on merkitsevin suhde x 1 = 1 kerran/vrk, x 2 = 2 kertaa/vrk, x 3 = 3 kertaa/vrk, x 4 = 4 kertaa/vrk</p>		

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Zenon on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä.

### Raskaus

Etsetimibin käytöstä raskauden aikana ei ole saatavilla kliinistä tietoa. Eläinkokeissa, joissa käytettiin etsetimibia monoterapiana, ei saatu näyttöä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion- tai sikiönkehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

HMG-CoA-reduktaasientsyymin inhibition aiheuttama mahdollinen riski on suurempi kuin raskaudenaikaisen hoidon hyöty, koska kolesteroli ja sen biosynteesiin liittyvät muut tuotteet ovat välttämättömiä sikiön kehitykselle. Eläinkokeista saatua näyttöä lisääntymistoksisuudesta on vähän (ks. kohta 5.3). Jos potilas tulee raskaaksi Zenon -hoidon aikana, hoito on lopetettava välittömästi.

### Imetys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että etsetimibi erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittykö etsetimibi ihmisen rintamaitoon.

Rotilla rosuvastatiini erittyy maitoon. Eritymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Etsetimibin tai rosuvastatiinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa. Etsetimibi ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen. Suurten rosuvastatiiniannosten käytön yhteydessä todettiin kiveksiin liittyvää toksisuutta apinoilla ja koirilla (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että valmisteen käyttöön on ilmoitettu liittyvän huimausta.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Toiselle yksittäisistä lääkeaineista (etsetimibille tai rosuvastatiinille) aiemmin ilmoitetut haittavaikutukset voivat olla myös Zenon -valmisteen käyttöön liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia.

Enintään 112 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa 2 396 potilaalle annettiin etsetimibia 10 mg vuorokaudessa yksinään, 11 308 potilaalle statiinin kanssa ja 185 potilaalle fenofibraatin kanssa. Haittavaikutukset olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli samanlainen etsetimibi- ja lumeryhmissä. Vastaavasti haittavaikutusten vuoksi hoidon lopettaneiden osuus oli vastaavanlainen etsetimibi- ja lumeryhmissä.

Rosuvastatiinin käytön yhteydessä havaitut haittatapahtumat ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa alle 4 % rosuvastatiinia saaneista potilaista keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on ilmoitettu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

<b><u>MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä</u></b>	<b><u>Esiintymistiheys</u></b>	<b><u>Haittavaikutus</u></b>
Veri ja imukudos	harvinainen	trombosytopenia <sup>2</sup>
	tuntematon	trombosytopenia <sup>5</sup>

Immuunijärjestelmä	harvinainen	yliherkkyysoireet, mukaan lukien angioedeema <sup>2</sup>
	tuntematon	yliherkkyys (mukaan lukien ihottuma, nokkosihottuma, anafylaksi ja angioedeema) <sup>5</sup>
Umpieritys	yleinen	diabetes mellitus <sup>1, 2</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	melko harvinainen	vähentynyt ruokahalu <sup>3</sup>
Psyykkiset häiriöt	tuntematon	masennus <sup>2, 5</sup>
Hermosto	yleinen	päänsärky <sup>2, 4</sup> , huimaus <sup>2</sup>
	melko harvinainen	parestesia <sup>4</sup>
	hyvin harvinainen	polyneuropatia <sup>2</sup> , muistinmenetykset <sup>2</sup>
	tuntematon	perifeerinen neuropatia <sup>2</sup> , uihäiriöt (mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet) <sup>2</sup> , huimaus <sup>5</sup> , parestesia
Verisuonisto	melko harvinainen	kuumat aallot <sup>3</sup> , hypertensio <sup>3</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	melko harvinainen	yskä <sup>3</sup>
	tuntematon	yskä <sup>2</sup> , hengenahdistus <sup>2, 5</sup>
Ruoansulatuselimistö	yleinen	ummetus <sup>2</sup> , pahoinvointi <sup>2</sup> , vatsakipu <sup>2, 3</sup> , ripuli <sup>3</sup> , ilma-vaivat <sup>3</sup>
	melko harvinainen	dyspepsia <sup>3</sup> , refluksitauti <sup>3</sup> , pahoinvointi <sup>3</sup> , suun kuivuminen <sup>4</sup> , gastritiitti <sup>4</sup>
	harvinainen	Haimatulehdus <sup>2</sup>
	tuntematon	ripuli <sup>2</sup> , haimatulehdus <sup>5</sup> , ummetus <sup>5</sup>
Maksa ja sappi	harvinainen	maksan transaminaasiarvojen kohoaminen <sup>2</sup>
	hyvin harvinainen	keltaisuus <sup>2</sup> , hepatiitti <sup>2</sup>
	tuntematon	hepatiitti <sup>5</sup> , kolelitiaasi <sup>5</sup> , kolekystiitti <sup>5</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	melko harvinainen	kutina <sup>2, 4</sup> , ihottuma <sup>2, 4</sup> , nokkosihottuma <sup>2, 4</sup>
	tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>5</sup>
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleinen	lihaskipu <sup>2, 4</sup>
	melko harvinainen	artralgia <sup>3</sup> , lihaskouristukset <sup>3</sup> , niskakipu <sup>3</sup> , selkäkipu <sup>4</sup> , lihasheikkous <sup>4</sup> , raajojen kipu <sup>4</sup>
	harvinainen	myopatia (mukaan lukien myosiitti) <sup>2</sup> , rhabdomyolyyssi <sup>2</sup> , lupuksen kaltainen oireyhtymä, lihasrepeämät
	hyvin harvinainen	artralgia <sup>2</sup>
	tuntematon	immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia <sup>2</sup> , jännevaivat, joihin joskus liittyy janteen repeämä <sup>2</sup> , lihaskipu <sup>5</sup> , myopatia/rhabdomyolyyssi <sup>5</sup> (ks. kohta 4.4)
Munuaiset ja virtsatiet	hyvin harvinainen	hematuria <sup>2</sup>
Sukupuolielimet ja rinnat	hyvin harvinainen	gynekomastia <sup>2</sup>
Tutkimukset	yleinen	ALAT- ja/tai ASAT-arvon kohoaminen <sup>4</sup>
	melko harvinainen	ALAT- ja/tai ASAT-arvon kohoaminen <sup>3</sup> , veren kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen <sup>3</sup> , gamma-glutamyltransferaasiarvon kohoaminen <sup>3</sup> , poikkeavat maksan toimintakokeen tulokset <sup>3</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	yleinen	voimattomuus <sup>2</sup> , väsymys <sup>3</sup>
	melko harvinainen	rintakipu <sup>3</sup> , kipu <sup>3</sup> , voimattomuus <sup>4</sup> , perifeerinen turvotus <sup>4</sup>
	tuntematon	turvotus <sup>2</sup> , voimattomuus <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Esiintymistiheys riippuu siitä, onko potilaalla rosuvastatiinin käytön kannalta oleellisia riskitekijöitä (veren paastoglukoosiarvo  $\geq 5,6$  mmol/l, painoindeksi  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonneet triglyseridiarvot tai aiemmin todettu hypertensio).

<sup>2</sup> Rosuvastatiinin hättäväikutusprofiili perustuu kliinisistä tutkimuksista ja laajasta myyntiintulon jälkeen saadusta käyttökokemuksesta koottuihin tietoihin.

<sup>3</sup> Etsetimibi monoterapiana. Hättäväikutuksia havaittiin potilailla, jotka olivat saaneet etsetimibia (N = 2 396), ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumeryhmässä (N = 1 159).

<sup>4</sup> Statiinin kanssa samanaikaisesti annettu etsetimibi. Hättäväikutuksia havaittiin potilailla, jotka olivat saaneet etsetimibia samanaikaisesti statiinin kanssa (N = 11 308), ja niiden ilmaantuvuus oli suurempi kuin pelkkää statiinia saaneilla (N = 9 361).

<sup>5</sup> Muita etsetimibin aiheuttamia hättäväikutuksia, joita on ilmoitettu myyntiintulon jälkeen (statiinin kanssa tai ilman statiinia).

Kuten muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, lääkkeen aiheuttamien hättäväikutusten ilmaantuvuus riippuu yleensä annoksesta.

**Munuaisvaikutukset:** Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on havaittu proteinuriaa, joka on todettu liuskatesteissä ja ollut yleensä tubulusperäistä. Virtsan proteiinimäärän muutoksia nollassa tai erittäin vähäisestä määrästä vähintään arvoon ++ havaittiin jossakin vaiheessa hoitoa alle 1 %:lla 10 mg:n tai 20 mg:n annosta saaneista potilaista ja noin 3 %:lla 40 mg:n annosta saaneista potilaista. Muutoksen vähäinen suureneminen (nollassa tai erittäin vähäisestä määrästä arvoon +) havaittiin 20 mg:n annosta saaneilla potilailla. Useimmissa tapauksissa proteinuria lievenee tai häviää itsestään hoidon jatkuessa. Kliinisistä tutkimuksista ja myyntiintulon jälkeisestä kokemuksesta saatujen tietojen tarkastelussa ei ole todettu syy-yhteyttä proteinurian ja akuutin tai etenevän munuaissairauden välillä. Rosuvastatiinia saaneilla potilailla on havaittu hematuriaa. Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella sen esiintyvyys on pieni.

**Luustolihasvaikutukset:** Luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten lihaskipua, myopatiaa (mukaan lukien myosiittia) ja harvoin rhabdomyolyyasia, johon on saattanut liittyä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, on ilmoitettu rosuvastatiinia saaneilla potilailla kaikilla annoksilla ja erityisesti yli 20 mg:n annoksilla.

Rosuvastatiinia käyttäneillä potilailla on havaittu annoksesta riippuvaista kreatiiniakinaasiarvojen nousua. Suurin osa tapauksista oli lieviä, oireettomia ja ohimeneviä. Jos kreatiiniakinaasiarvot nousevat ( $> 5 \times$  ULN), hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

**Maksavaikutukset:** Kuten muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, annoksesta riippuvaista transaminaasiarvojen kohoamista on havaittu pienellä määrällä rosuvastatiinia käyttäneitä potilaita. Suurin osa tapauksista oli lieviä, oireettomia ja ohimeneviä.

Rhabdomyolyyasia, vakavia munuaistapahtumia ja vakavia maksatapahtumia (pääasiassa kohonneita maksan transaminaasiarvoja) ilmoitettiin enemmän, kun annos oli 40 mg.

Seuraavia hättätapahtumia on ilmoitettu joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- yksittäiset interstitiaalisen keuhkosairauden tapaukset, erityisesti pitkäaikaishoidon yhteydessä (ks. kohta 4.4).

### **Laboratorioarvot**

Kontrolloiduissa kliinisissä monoterapiatutkimuksissa kliinisesti merkitsevien seerumin transaminaasiarvojen nousujen ilmaantuvuus (ALAT ja/tai ASAT  $\geq 3 \times$  ULN, peräkkäiset) oli samanlainen etsetimibiryhmissä (0,5 %) ja lumeryhmissä (0,3 %). Samanaikaista käyttöä koskeneissa tutkimuksissa ilmaantuvuus oli 1,3 %, jos potilas oli saanut etsetimibia samanaikaisesti statiinin kanssa,

ja 0,4 %, jos potilas oli saanut pelkkää statiinia. Näihin kohonneisiin arvoihin ei yleensä liittynyt oireita eikä kolestaasia, ja arvot palautuivat lähtötasolle hoidon lopettamisen jälkeen tai hoidon jatkuessa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin kreatiinifosfokinaasiarvo, joka oli  $> 10 \times \text{ULN}$ , neljällä pelkkää etsetimibia saaneista 1 674 potilaasta (0,2 %) vs. yhdellä lumelääkettä saaneista 786 potilaasta (0,1 %) sekä yhdellä etsetimibia ja statiinia samanaikaisesti saaneista 917 potilaasta (0,1 %) vs. neljällä pelkkää statiinia saaneista 929 potilaasta (0,4 %). Etsetimibin käytön yhteydessä ei ilmennyt enemmän myopatiaa tai rbdomyolyysia verrattuna asianmukaiseen vertailuhaaraan (lumelääke tai pelkkä statiini) (ks. kohta 4.4).

### ***Pediatriset potilaat***

Zenon-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.1).

Rosuvastatiini: 52 viikon mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin kohonneita kreatiinikinaasiarvoja ( $> 10 \times \text{ULN}$ ) ja lihasoireita liikunnan tai lisääntyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeen useammin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Muissa suhteissa rosuvastatiinin turvallisuusprofiili oli samankaltainen lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla.

Etsetimibi: Tutkimuksessa, johon osallistui pediatria potilaita (6–10-vuotiaita), joilla oli heterosygoottinen familiaalinen tai non-familiaalinen hyperkolesterolemia ( $n = 138$ ), kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , peräkkäiset arvot) havaittiin 1,1 %:lla (yhdellä potilaalla) etsetimibiryhmässä ja 0 %:lla lumeryhmässä. Kohonneita kreatiinikinaasiarvoja ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) ei todettu. Myopatiatapauksia ei ilmoitettu.

Erillisessä tutkimuksessa, johon osallistui nuoria potilaita (10–17-vuotiaita), joilla oli heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ( $n = 248$ ), kohonneita ALAT- ja/tai ASAT-arvoja ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , peräkkäiset arvot) havaittiin 3 %:lla (neljällä potilaalla) etsetimibia ja simvastatiinia saaneista ja 2 %:lla (kahdella potilaalla) simvastatiinimonoterapiaryhmässä. Kohonneiden kreatiinikinaasiarvojen ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ) suhteen vastaavat luvut olivat 2 % (kaksi potilasta) ja 0 %. Myopatiatapauksia ei ilmoitettu.

Nämä tutkimukset eivät soveltuneet harvinaisten lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vertailuun.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksessa potilaalle annetaan oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

### **Etsetimibi**

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa etsetimibia annettiin 15 terveelle vapaaehtoiselle enintään 14 vrk:n ajan (50 mg/vrk) tai 18:lle primaarista hyperkolesterolemiaa sairastavalle potilaalle enintään 56 vrk:n (40 mg/vrk) ajan, tutkittavat sietivät valmistetta yleensä hyvin. Eläimillä ei havaittu toksisuutta, kun etsetimibia annettiin suun kautta kerta-annoksena 5 000 mg/kg rotille ja hiirille ja 3 000 mg/kg koirille.

Muutamia etsetimibiin liittyviä yliannostustapauksia on ilmoitettu. Useimpiin ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Ilmoitetut haittavaikutukset eivät ole olleet vakavia.

### Rosuvastatiini

Maksan toimintaa ja kreatiiniinaasiarvoja on seurattava. Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, rosuvastatiini ja etsetimibi  
ATC-koodi: C10BA06

#### Vaikutusmekanismi:

Plasman kolesteroli on peräisin suolistossa tapahtuvasta imeytymisestä ja endogeenisestä synteesistä. Zenon sisältää etsetimibia ja rosuvastatiinia. Ne ovat rasva-arvoja alentavia yhdisteitä, joilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit. Zenon pienentää plasman suurentunutta kokonaiskolesterolin (total-C), LDL-kolesterolin (LDL-C), apolipoproteiini B:n (apo B), triglyseridien (TG) ja non-HDL-kolesterolin (non-HDL-C) pitoisuutta ja suurentaa HDL-kolesterolin (HDL-C) pitoisuutta estämällä sekä kolesterolin imeytymistä että sen synteesiä.

### **Etsetimibi**

#### Vaikutusmekanismi

Etsetimibi estää kolesterolin ja vastaavien kasviterolien imeytymistä suolistosta. Etsetimibi on suun kautta otettuna vaikuttava valmiste, jolla on erilainen vaikutusmekanismi kuin muilla kolesterolia alentavien yhdisteiden luokilla (kuten statiineilla, sappihappoja sitovilla aineilla [hartseilla], fibrinihappojohdoksilla ja kasvistanoleilla). Etsetimibin vaikutuskohde molekyyalitasolla on sterolien kuljettajaproteiini Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), joka vastaa kolesterolin ja fytosterolien imeytymisestä suolistossa.

Etsetimibi asettuu ohutsuolen sukasaumaan ja estää kolesterolin imeytymistä, mikä vähentää kolesterolin kulkeutumista suolesta maksaan. Statiinit taas vähentävät kolesterolin synteesiä maksassa. Yhdessä nämä erilliset mekanismit täydentävät toistensa kolesterolia alentavaa vaikutusta. Kaksi viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 18 hyperkolesterolemiapotilasta, etsetimibi vähensi kolesterolin imeytymistä suolistosta 54 % lumelääkkeeseen verrattuna.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Etsetimibin kolesterolin imeytymistä estävän vaikutuksen selektiivisyyttä tutkittiin sarjassa prekliinisiä tutkimuksia. Etsetimibi esti <sup>14</sup>C-kolesterolin imeytymistä, mutta sillä ei ollut vaikutusta triglyseridien, rasvahappojen, sappihappojen, progesteronin, etinyyliestradiolin tai rasvaliukoisten A- ja D-vitamiinien imeytymiseen.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että sydän- ja verisuonitauteihin liittyvä sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suoraan verrannollisia kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin tasoon ja kääntäen verrannollisia HDL-kolesterolin tasoon.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa joko yksinään tai yhdessä statiinin kanssa annettu etsetimibi alensi merkittävästi kokonaiskolesteroliarvoa, LDL-kolesteroliarvoa, apolipoproteiini B -arvoa ja triglyseridiarvoja sekä suurensi HDL-kolesteroliarvoa hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla.

#### *Primaarinen hyperkolesterolemia*

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 769 potilasta, joilla oli hyperkolesterolemia ja jotka saivat jo statiinia monoterapiana ja joiden LDL-kolesteroliarvo ei ollut NCEP-ohjelman (National Cholesterol Education Program) tavoitetasolla (2,6–4,1 mmol/l [100–160 mg/dl] lähtötilanteen mukaan), satunnaistettiin saamaan joko 10 mg etsetimibia tai lumelääkettä jatkuvan statiinihoidon lisäksi.

Statiinihoitoa saaneista potilaista, joiden LDL-kolesteroliarvo ei ollut tavoitetasolla lähtötilanteessa (~ 82 %), etsetimibiryhmään satunnaistetuista potilaista merkittävästi suurempi osa (72 %) saavutti LDL-kolesterolin tavoitetason tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lumeryhmään satunnaistettuihin potilaisiin (19 %). Vastaavasti LDL-kolesterolin laskussa oli merkittävä ero (25 % etsetimibiryhmässä ja 4 % lumeryhmässä). Lisäksi etsetimibi yhdistettynä jatkuvaan statiinihoitoon alensi merkittävästi kokonaiskolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridiarvoja ja suurensi HDL-kolesteroliarvoa lumelääkkeeseen verrattuna. C-reaktiivisen proteiinin mediaaniarvo laski 10 % lähtötilanteeseen verrattuna, kun statiinihoidon lisänä käytettiin etsetimibia, ja 0 %, kun statiinihoidon lisänä käytettiin lumelääkettä.

Kahdessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joihin osallistui 1 719 potilasta, joilla oli primaarinen hyperkolesterolemia, 10 mg etsetimibia alensi selvästi kokonaiskolesteroliarvoa (13 %), LDL-kolesteroliarvoa (19 %), apolipoproteiini B -arvoa (14 %) ja triglyseridiarvoja (8 %) ja suurensi HDL-kolesteroliarvoa (3 %) lumelääkkeeseen verrattuna. Lisäksi etsetimibilla ei ollut vaikutusta rasvaliukoisten A-, D- ja E-vitamiinien pitoisuuksiin plasmassa eikä protrombiiniaikaan, eikä se muiden rasva-arvoja alentavien lääkevalmisteiden tavoin heikentänyt lisämunuaiskuoren steroidihormonien tuotantoa.

### **Rosuvastatiini**

#### Vaikutusmekanismi

Rosuvastatiini on selektiivinen ja kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka vastaa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (kolesterolin esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Rosuvastatiini vaikuttaa ensisijaisesti maksassa, joka on kolesterolin alentamiseen tähtäävän hoidon kohde-elin.

Rosuvastatiini lisää maksan LDL-reseptorien määrää solujen pinnalla, mikä tehostaa LDL:n soluunottoa ja kataboliaa. Se myös estää VLDL-kolesterolin tuotantoa ja pienentää siten VLDL- ja LDL-partikkelien kokonaismäärää.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Rosuvastatiini pienentää kohonneita LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli- ja triglyseridiarvoja ja suurentaa HDL-kolesteroliarvoa. Se pienentää myös apolipoproteiini B-, non-HDL-kolesteroli-, VLDL-kolesteroli- ja VLDL-triglyseridiarvoja ja suurentaa apolipoproteiini A-I-arvoa (ks. taulukko 2). Rosuvastatiini pienentää myös LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin, non-HDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin sekä apolipoproteiini B:n ja apolipoproteiini A-I:n suhdetta.



**Taulukko 2: Annosvaste primaarista hyperkolesterolemiaa (tyypit IIa ja IIb) sairastavilla potilailla (korjattu keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta)**

Annos	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Non-HDL-C	Apo B	Apo A-I
Lumelääke	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

Terapeuttinen vaikutus saavutetaan viikon kuluessa lääkehoidon aloittamisesta, ja 90 % enimmäisvasteesta saavutetaan kahdessa viikossa. Enimmäisvaste saavutetaan yleensä neljän viikon kuluessa, minkä jälkeen se säilyy.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Rosuvastatiini on tehokas hyperkolesterolemiaa sairastavilla aikuisilla, joilla on tai ei ole hypertriglyseridemiaa, riippumatta rodusta, sukupuolesta tai iästä. Se on tehokas myös erityisryhmillä, kuten diabeetikoilla tai potilailla, joilla on perinnöllinen hyperkolesterolemia.

Yhdistetyt vaiheen III tiedot osoittavat, että rosuvastatiini on tehokas suurimmalla osalla potilaista, joilla on tyyppi IIa tai IIb hyperkolesterolemia (keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo lähtötilanteessa noin 4,8 mmol/l), kun tavoitteeksi asetetaan Euroopan ateroskleroosiyhdistyksen (European Atherosclerosis Society, EAS, 1998) suositukset: noin 80 % 10 mg:n annosta saaneista potilaista saavutti EAS:n asettaman LDL-kolesterolitason tavoitteen (< 3 mmol/l).

Laajassa tutkimuksessa rosuvastatiiniannosta suurennettiin ennalta suunnitellulla tavalla 20 mg:sta 80 mg:aan 435 potilaalla, joilla oli heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Kaikilla annoksilla rosuvastatiini vaikutti suotuisasti lipidiparametreihin ja hoitotavoitteen saavuttamiseen. Kun annos oli titrattu 40 mg:aan vuorokaudessa (12 hoitoviikon jälkeen) LDL-kolesterolipitoisuus oli pienentynyt 53 %. 33 % potilaista saavutti EAS:n suositusten mukaisen LDL-kolesterolitason (< 3 mmol/l).

Avoimessa tutkimuksessa, jossa lääkeannosta suurennettiin ennalta sovitulla tavalla, arvioitiin vastetta 20–40 mg:n rosuvastatiiniannokseen 42 potilaalla, joilla oli homosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. LDL-kolesteroliarvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 22 %.

#### Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmä

Rosuvastatiinin ja etsetimibin (10 mg) yhdistelmä alensi LDL-kolesteroliarvoa enemmän ja auttoi suurempaa määrää potilaita saavuttamaan LDL-kolesterolin tavoitearvot. Tämä on osoitettu kliinisessä tutkimuksessa 469 potilaalla, jotka satunnaistettiin saamaan kuuden viikon ajan joko pelkkää rosuvastatiinia tai rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmää.

Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmä alensi LDL-kolesteroliarvoa huomattavasti enemmän (3,4 mmol/l) kuin rosuvastatiini (2,8 mmol/l). Rosuvastatiinin ja etsetimibin yhdistelmä paransi myös muiden lipidi-/lipoproteiiniprofiilin komponenttien arvoja merkitsevästi ( $p < 0,001$ ). Molemmat hoidot olivat yleisesti hyvin siedettyjä.

Toisessa kuusi viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin vakaa-annoksiseen rosuvastatiinihoitoon lisätyn etsetimibin (10 mg) turvallisuutta ja tehoa verrattuna rosuvastatiiniannoksen suurentamiseen 5 mg:sta 10 mg:aan tai 10 mg:sta 20 mg:aan.

Tutkimuspopulaatioon kuului 440 tutkittavaa, joilla oli kohtalainen tai suuri sepelvaltimotaudin riski ja joiden LDL-kolesteroliarvot ylittivät National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III -paneelin suositteleman tason (< 100 mg/dl tutkittavilla, joilla riski oli kohtalainen tai suuri ja joilla ei

ollut ateroskleroottista verisuonisairautta, tai < 70 mg/dl tutkittavilla, joilla riski oli suuri ja joilla oli ateroskleroottinen verisuonisairaus). Yhdistetyt tiedot osoittivat, että etsetimibin yhdistäminen vakaa-annoksiseen rosuvastatiinihoitoon (5 mg tai 10 mg) pienensi LDL-kolesteroliarvoa 21 %. Sitä vastoin rosuvastatiiniannoksen kaksinkertaistaminen 10 mg:aan tai 20 mg:aan pienensi LDL-kolesteroliarvoa 5,7 %. Erikseen tarkasteltuna etsetimibin yhdistäminen rosuvastatiinin 5 mg:n annokseen alensi LDL-kolesterolia enemmän kuin 10 mg rosuvastatiinia, ja etsetimibin ja 10 mg:n annoksella käytetyn rosuvastatiinin yhdistelmä alensi LDL-kolesterolia enemmän kuin 20 mg rosuvastatiinia. Kun rosuvastatiiniannoksen suurentamisen sijaan käytettiin etsetimibia lisähoitona, niiden tutkittavien määrä, jotka saavuttivat 70 mg/dl tai 100 mg/dl alittaneet LDL-kolesteroliarvot ja 70 mg/dl alittaneen arvon (kaikki tutkittavat), suureni huomattavasti enemmän. Lisäksi etsetimibin käyttäminen rosuvastatiinin lisänä alensi merkittävästi enemmän kokonaiskolesteroli-, non-HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -arvoja, ja sillä oli samanlainen vaikutus muihin lipidiparametreihin. Yhteenvetona voidaan todeta, että rosuvastatiiniannoksen suurentamiseen verrattuna 5 mg:n tai 10 mg:n vakaa-annoksiseen rosuvastatiinihoitoon lisätty 10 mg etsetimibia paransi enemmän monia lipidiparametreja.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Zenon -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa kohonnut kolesteroli (ks. kohta 4.2) ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Tämän kiinteäannoksisen valmisteen kahden komponentin välillä ei ole olennaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Etsetimibin ja rosuvastatiinin keskimääräisissä AUC- ja  $C_{max}$ -arvoissa ei ollut eroa 10 mg rosuvastatiinia tai 10 mg etsetimibia monoterapiana saaneiden ja molempia valmisteita yhdessä saaneiden ryhmien välillä.

### Imeytyminen

#### Etsetimibi

Suun kautta annettu etsetimibi imeytyy nopeasti ja konjugoituu laajasti farmakologisesti aktiiviseksi fenoliglukuronidiksi (etsetimibiglukuronidiksi). Etsetimibiglukuronidin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa ja etsetimibin 4–12 tunnin kuluessa. Etsetimibin absoluuttista hyötyosuutta ei voida määrittää, koska yhdiste on käytännössä liukenematon vesipitoisiin injektionesteisiin.

Antaminen aterian yhteydessä (runsasrasvaiset tai rasvattomat ateriat) ei vaikuttanut etsetimibin oraaliseen hyötyosuuteen, kun valmiste annettiin 10 mg:n etsetimibitabletteina. Etsetimibi voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

#### Rosuvastatiini

Suun kautta annetun rosuvastatiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 5 tunnin kuluttua. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 20 %.

### Jakautuminen

#### Etsetimibi

99,7 % etsetimibista ja 88–92 % etsetimibiglukuronidista sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin.

#### Rosuvastatiini

Rosuvastatiini kertyy pääasiassa maksaan, joka ensisijaisesti vastaa kolesterolisynteesistä ja LDL-kolesterolin puhdistumasta. Rosuvastatiinin jakautumistilavuus on noin 134 l. Noin 90 % rosuvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

## Biotransformaatio

### Etsetimibi

Etsetimibi metaboloituu pääasiassa ohutsuolessa ja maksassa glukuronidikonjugaation kautta (II vaiheen reaktio) ja erittyy sitten sappeen. Kaikilla tutkituilla lajeilla on havaittu erittäin vähäistä oksidatiivista metaboliaa (I vaiheen reaktio). Etsetimibi ja etsetimibiglukuronidi ovat tärkeimmät plasmassa havaittavat lääkeaineesta peräisin olevat yhdisteet. Etsetimibin osuus on 10–20 % ja etsetimibiglukuronidin osuus 80–90 % koko lääkeaineen pitoisuudesta plasmassa. Sekä etsetimibi että etsetimibiglukuronidi eliminoituvat hitaasti plasmasta, ja merkittävästä enterohepaattisesta kierrosta on saatu näyttöä. Etsetimibin ja etsetimibiglukuronidin puoliintumisaika on noin 22 tuntia.

### Rosuvastatiini

Rosuvastatiini metaboloituminen on vähäistä (noin 10 %). *In vitro* ihmisen maksasoluilla tehdyissä metaboliatutkimuksissa osoitettiin, että rosuvastatiini on heikko sytokromi P<sub>450</sub>-entsyymeihin perustuvan metabolian substraatti. Isoentsyymeistä CYP2C9:n merkitys oli suurin, CYP2C19, -3A4 ja -2D6 olivat merkitykseltään vähäisempiä. Tunnistetut päämetaboliitit ovat N-desmetyyli- ja laktonimetaboliitit. N-desmetyylimetaboliitin aktiivisuus on noin 50 % rosuvastatiinin aktiivisuudesta, ja laktonimuodon katsotaan olevan kliinisesti inaktiivinen. Yli 90 % HMG-CoA-reduktaasin inhibitoaktiivisuudesta verenkierrassa on peräisin rosuvastatiinista.

## Eliminaatio

### Etsetimibi

Kun tutkittaville oli annettu suun kautta <sup>14</sup>C-etsetimibia (20 mg), etsetimibin osuus yhteensä kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa oli noin 93 %. Ulosteeeseen erittyi noin 78 % ja virtsaan noin 11 % radioaktiivisesta annoksesta 10 päivän keräysjakson aikana. 48 tunnin kuluttua plasmassa ei ollut havaittavissa radioaktiivisuutta.

### Rosuvastatiini

Noin 90 % rosuvastatiiniannoksesta erittyy muuttumattomana ulosteeseen (osa vaikuttavasta aineesta on imeytynyt ja osa ei), ja loppuosa erittyy virtsaan. Noin 5 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 19 tuntia. Eliminaation puoliintumisaika ei pitene annoksen suurentuessa. Plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo on noin 50 l/h (variaatiokerroin 21,7 %). Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin rosuvastatiini kulkeutuu maksaan OATP-C-kalvokuljettajan välityksellä. Tämä kuljettajaproteiini on tärkeä rosuvastatiinin maksan kautta tapahtuvan eliminaation kannalta.

Lineaarisuus: Systeeminen rosuvastatiinialtistus suurenee suhteessa annokseen. Farmakokineettiset parametrit eivät muutu usean päivittäisen annoksen ottamisen seurauksena.

### Erityisryhmät:

### Maksan vajaatoiminta

#### Etsetimibi

Etsetimibin 10 mg:n kerta-annoksen saamisen jälkeen kokonaisetsetimibialtistuksen keskimääräinen AUC oli lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka 5 tai 6) sairastavilla potilailla noin 1,7-kertainen terveisiin tutkittaviin verrattuna. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokat 7–9) sairastavilla potilailla tehdyssä 14 päivän pituisessa moniannostutkimuksessa (10 mg vuorokaudessa)

kokonaisetsetimibialtistuksen keskimääräinen AUC oli päivänä 1 ja päivänä 14 noin 4-kertainen terveiden tutkittavien vastaavaan arvoon verrattuna. Annostusta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska ei tiedetä, kuinka suurentunut etsetimibialtistus vaikuttaa kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka > 9) sairastavilla potilailla, etsetimibia ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.4).

### Rosuvastatiini

Tutkimuksessa, jossa maksan vajaatoiminnan vaikeusasteet tutkittavilla vaihtelivat, suurentuneesta rosuvastatiinialtistuksesta ei saatu näyttöä tutkittavilla, joiden Child-Pugh-luokka oli  $\leq 7$ . Kahdella tutkittavalla, joiden Child-Pugh-luokka oli 8 ja 9, systeemisen altistuksen todettiin kuitenkin olevan vähintään kaksinkertainen verrattuna tutkittaviin, joiden Child-Pugh-luokitus oli pienempi. Rosuvastatiinin käytöstä tutkittaville, joiden Child-Pugh-luokka on yli 9, ei ole kokemusta.

### Munuaisten vajaatoiminta

#### Etsetimibi

Kun etsetimibia annettiin 10 mg:n kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaissairaus (n = 8; keskimääräinen kreatiinipuhdistuma  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kokonaisetsetimibialtistuksen keskimääräinen AUC oli noin 1,5-kertainen terveisiin tutkittaviin (n = 9) verrattuna. Tämän tuloksen ei katsota olevan kliinisesti merkittävä. Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lisäksi yhdellä tämän tutkimuksen potilaalla (munuaisensiirron saanut potilas, joka sai useita lääkkeitä, mm. siklosporiinia) kokonaisetsetimibialtistus oli 12-kertainen.

### Rosuvastatiini

Tutkimuksessa, jossa munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteet tutkittavilla vaihtelivat, lievä tai kohtalainen munuaissairaus ei vaikuttanut rosuvastatiinin tai N-desmetyylimetaboliitin pitoisuuteen plasmassa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavien tutkittavien rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli kolminkertainen ja N-desmetyylimetaboliitin pitoisuus 9-kertainen terveisiin vapaaehtosiin verrattuna. Vakaan tilan rosuvastatiinipitoisuus plasmassa oli hemodialyysipotilailla noin 50 % suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla.

### Ikä ja sukupuoli

#### Etsetimibi

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on iäkkäillä ( $\geq 65$ -vuotiailla) noin kaksi kertaa suurempi kuin nuorilla (18–45-vuotiailla). LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vastaavanlaiset etsetimibia saaneilla iäkkäillä ja nuorilla tutkittavilla. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Etsetimibin kokonaispitoisuus plasmassa on naisilla hieman (noin 20 %) suurempi kuin miehillä. LDL-kolesteroliarvon lasku ja turvallisuusprofiili ovat vastaavanlaiset etsetimibia saaneilla miehillä ja naisilla. Annostusta ei siis tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

### Rosuvastatiini

Ikä ja sukupuoli eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi rosuvastatiinin farmakokinetiikkaan aikuisilla.

### Pediatriset potilaat

#### Etsetimibi

Etsetimibin farmakokinetiikka aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla oli samanlainen. Tietoja farmakokinetikasta alle 6-vuotiailla lapsipotilailla ei ole saatavilla. Lapsia ja nuoria potilaita koskeva

kliininen kokemus käsittää potilaat, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia tai sitosterolemia.

### Rosuvastatiini

Kaksi rosuvastatiinilla (annettiin tabletteina) tehtyä farmakokineettista tutkimusta heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla 10–17-vuotiailla ja 6–17-vuotiailla lapsilla osoitti, että pediatriisilla potilailla altistus vaikuttaa olevan vastaavanlainen tai pienempi kuin aikuisilla potilailla. Rosuvastatiinialtustus oli ennustettavissa annoksen ja ajan suhteen 2 vuoden aikavälillä.

### Rotu

#### Rosuvastatiini

Farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että aasialaisilta (japanilaisilta, kiinalaisilta, filippiiniläisiltä, vietnamilaisilta ja korealaisilta) tutkittavilta mitattujen AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen mediaanit ovat noin kaksinkertaiset verrattuna valkoisilta mitattuihin arvoihin. Aasialais-intialaisilla potilailla on todettu AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen mediaanien suureneminen noin 1,3-kertaisiksi. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella farmakokinetiikassa valkoisosten ja mustaisten tutkittavien ryhmien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja.

### Geneettiset polymorfismit

#### Rosuvastatiini

OATP1B1- ja BCRP-kuljettajaproteiinit osallistuvat HMG-CoA-reduktaasin estäjien, kuten rosuvastatiinin, jakaantumiseen. Potilailla, joilla on geneettinen SLCO1B1- (OATP1B1-) ja/tai ABCG2- (BCRP-) polymorfismi, on suurentuneen rosuvastatiinialtistuksen riski. Yksittäisiin SLCO1B1 c.521CC- ja ABCG2 c.421AA -polymorfismeihin liittyy suurempi rosuvastatiinialtistus (AUC) verrattuna SLCO1B1 c.521TT- tai ABCG2 c.421CC -genotyyppisiin. Tämä nimenomainen genotyyppitys ei ole rutiinimaisessa kliinisessä käytössä, mutta potilaille, joilla tiedetään olevan tämän tyyppisiä polymorfismeja, suositellaan pienempää päivittäistä rosuvastatiiniannosta.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Etsetimibin ja statiinin samanaikaista käyttöä koskeneissa tutkimuksissa todetut toksiset vaikutukset olivat pääasiassa statiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia. Osa toksisista vaikutuksista oli voimakkaampia kuin pelkän statiinihoidon aikana havaitut vaikutukset. Tämän katsotaan johtuvan samanaikaiseen käyttöön liittyvistä farmakokineettisistä ja farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista. Kliinisissä tutkimuksissa tällaisia yhteisvaikutuksia ei ilmennyt. Myopatiatapauksia ilmeni rotilla vain, kun ne altistuivat annoksille, jotka olivat moninkertaisia ihmisen terapeuttiseen annokseen verrattuna (noin 20 kertaa statiinien AUC-arvo ja 500–2000 kertaa aktiivisten metaboliittien AUC-arvo).

Etsetimibin ja statiinien samanaikainen anto ei ollut teratogeenista rotilla. Tiineillä kaneilla todettiin vähäinen määrä luuston epämuodostumia (yhteensulautuneita rinta- ja häntänikamia ja häntänikamien pienentyntä lukumäärää).

*In vivo*- ja *in vitro* -analyysisarjoissa etsetimibilla ei todettu geenitoksisuutta yksinään tai samanaikaisesti statiinien kanssa annettuna.

#### Etsetimibi

Etsetimibin pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa eläinkokeissa ei havaittu toksisten vaikutusten kohde-elimiä. Koirilla, jotka saivat etsetimibia ( $\geq 0,03$  mg/kg vuorokaudessa) neljän viikon ajan, sappirakon sapon kolesterolipitoisuus suureni 2,5–3,5-kertaiseksi. Vuoden kestäneessä tutkimuksessa, jossa koirat saivat etsetimibia enintään 300 mg/kg vuorokaudessa, ei kuitenkaan havaittu sappikivitaudin tai muiden

hepatobiliaaristen vaikutusten suurentunutta ilmaantuvuutta. Näiden tietojen merkitystä ihmiselle ei tunneta. Etsetimibin terapeuttiseen käyttöön liittyvää litogeenista riskiä ei voida poissulkea.

Etsetimibilla tehtyjen pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Etsetimibi ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen, sen ei todettu aiheuttavan epämuodostumia rotille tai kaneille, eikä se vaikuttanut prenataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen. Etsetimibi läpäisi tiineiden rottien ja kaniin veri-istukkaesteen, kun sitä annettiin toistuvina annoksina 1000 mg/kg vuorokaudessa.

### Rosuvastatiini

Farmakologista turvallisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Erityisiä hERG-kanavaan kohdistuvia vaikutuksia koskevia tutkimuksia ei ole arvioitu. Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu eläimillä altistuksilla, jotka vastaavat kliinisiä altistuksia: todennäköisesti rosuvastatiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuvia histopatologisia muutoksia todettiin toistuvan altistuksen toksisuuskokeissa hiirten ja rottien maksassa sekä jonkin verran koirien sappirakossa, mutta ei apinoilla. Lisäksi suuremmilla annoksilla havaittiin kivistoksisuutta apinoilla ja koirilla. Selvää lisääntymistoksisuutta ilmeni rotilla, joilla poikueet pienenevät, poikasten paino laskee ja poikasten eloonjääminen vähenee. Nämä vaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka olivat emolle toksisia ja joilla systeeminen altistus ylitti terapeuttisen altistustason moninkertaisesti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Zenon 10 mg / 10 mg:**

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni  
Kolloidinen piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

*Päällyste:*

Hypromelloosi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E-171)  
Talkki

#### **Zenon 20 mg / 10 mg:**

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni  
Kolloidinen piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

*Päällyste:*

Hypromelloosi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E-171)  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E-172)

**Zenon 40 mg / 10 mg:**

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni  
Kolloidinen piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

*Päällyste:*

Hypromelloosi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E-171)  
Talkki  
Punainen rautaoksidi (E-172)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kesto aika**

2 vuotta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

**6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium läpipainopakkaus, pahvinen taittokotelo

Pakkauskoot: 10, 15, 30, 60, 90, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkkuja 1

02100 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg / 10 mg: 35652

20 mg / 10 mg: 35653

40 mg / 10 mg: 35654

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.7.2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.8.2019