

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Roswera combi 10 mg/10 mg filmom obložena tableta

Roswera combi 20 mg/10 mg filmom obložena tableta

Roswera combi 40 mg/10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 10 mg ezetimiba.

20 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 10 mg ezetimiba.

40 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

	10 mg/10 mg filmom obložena tableta	20 mg/10 mg filmom obložena tableta	40 mg/10 mg filmom obložena tableta
laktoza	62,85 mg	62,85 mg	62,84 mg

Lijek sadrži natrij u tragovima.

Za cjeloviti popis aktivnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena (tableta)

10 mg/10 mg: Blijedo smečkastožute do blijedo smeđežute, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom R2 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

20 mg/10 mg: Blijedo ružičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete ukošenih rubova, s utisnutom oznakom R4 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

40 mg/10 mg: Blijedo sivkastoljubičaste do blijedo sivoljubičaste, okrugle, blago bikonveksne filmom obložene tablete (tablete) ukošenih rubova s, s utisnutom oznakom R5 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperholesterolemija/homozigotna obiteljska hiperholesterolemija

Roswera combi je indicirana kao zamjenska terapija te dodatak dijeti i drugim nefarmakološkim oblicima liječenja (npr. vježbanje, smanjenje tjelesne mase), za primjenu u odraslih bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom) ili homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, koji su odgovarajuće kontrolirani s pojedinačnim komponentama danim u istim dozama kao i u kombinaciji fiksnih doza, ali u obliku zasebnih lijekova.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Roswera combi je indicirana za nadomjesnu terapiju u odraslih bolesnika kojima je stanje odgovarajuće kontrolirano rosuvastatinom i ezetimibom primijenjenima istovremeno i u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi, za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i s akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

Prije uvođenja liječenja bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje holesterola i ona se mora nastaviti i tokom liječenja.

Preporučena doza lijeka Roswera combi je jedna tableta dnevno. Roswera combi se može davati u bilo koje vrijeme tokom dana, s hranom ili bez nje.

Prije prebacivanja na Roswera combi bolesnici trebaju biti kontrolirani na stabilnim dozama monokomponentata koje se uzimaju u isto vrijeme. Doza Roswere combi trebala bi odgovarati dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prebacivanja.

Roswera combi nije prikladna kao terapija za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza, može se prijeći na primjenu fiksne kombinaciju lijekova odgovarajuće jačine.

Istovremena primjena sa sekvestrantima (adsorbensima) žučnih kiselina

Doziranje Roswere combi treba biti ili najmanje 2 sata prije ili ne manje od 4 sata nakon primjene sekvestranta (adsorbensa) žučnih kiselina (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Nijedna druga prilagodba doze nije potrebna u odnosu na dob.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg. Rosuvastatin 40 mg je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena Roswere combi u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (po Child Pugh klasifikaciji: 5 - 6 bodova).

Liječenje Roswera combiom u bolesnika s umjerenim (Child Pugh klasifikacija: 7 - 9 bodova) ili teškim (Child Pugh klasifikacija: >9 bodova) oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Roswera combi je kontraindicirana u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg. Rosuvastatin 40 mg je kontraindiciran u tih bolesnika.

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istovremena terapija

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdmiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istovremeno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama kada je istovremena primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici

istovremeno primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Roswere combi u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Roswera combi se ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Roswera combi je kontraindicirana:

- u bolesnika s preosjetljivošću na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1,
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti,
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min),
- u bolesnika s miopatijom,
- u bolesnika koji se istovremeno liječe kombinacijom sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5),
- u bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin,
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.

Roswera combi 40/10 mg je kontraindiciran kod bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi faktori uključuju:

- umjereno oštećenje bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)
- hipotireoza
- osobna ili porodična anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna istorija mišićne toksičnosti s drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotreba alkohola
- situacije u kojima može doći do povećanja razine u plazmi
- Azijski pacijenti
- istovremena primjena fibrata
(vidi odjeljke 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih neželjenih reakcija nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Tokom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci rosuvastatina na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu >20 mg.

U razdoblju nakon stavljanja ezetimiba u promet, prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza uzimala je statin istovremeno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je vrlo rijetko bila prijavljena kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko prilikom dodavanja ezetimiba drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize. Ako se na osnovi mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona potvrđena razinom kreatinin fosfokinaze (CPK) 10 puta većom od gornje granice normale, neophodno je odmah obustaviti ezetimib kao i svaki statin, te sve od tih drugih lijekova koje bolesnik istovremeno uzima. Svi bolesnici koji počinju liječenje s Roswerom combi moraju biti upozoreni na rizik od miopatije i treba ih uputiti da odmah prijave svaku nerazjašnjenu slabost, bol ili osjetljivost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju de novo ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Roswera combi potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi

statin (ponovno) primijenjen.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornoga vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok CK povećanja koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su CK vrijednosti značajno povećane kod prvog određivanja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne CK vrijednosti više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Roswera combi, kao i ostale inhibitore reduktaze HMG-CoA, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna pojava mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotreba alkohola
- dob >70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istovremeno primjena fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su CK vrijednosti značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se ne smije započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti vrijednost CK. Liječenje treba prekinuti ako su CK vrijednosti značajno povećane (>5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je CK vrijednost povišena ≤5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a CK vrijednosti se vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje Roswere combi ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje CK vrijednosti kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tokom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istovremeno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istovremeno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija Roswere combi i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Roswere combi i fibrata treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istovremeno uzimanje doze od 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Rosweru combi ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjima koja upućuju na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedica rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirani napadaji).

Fusidatna kiselina

Roswera combi se ne smije davati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tokom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili

osjetljivosti mišića na dodir.

Terapija statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom Roswere combi i fusidatne kiseline treba razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

Učinci na jetrenu funkciju

Kao i kod drugih inhibitora reduktaze HMG-CoA, Rosweru combi treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage za procjenu jetrene funkcije. Roswera combi se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih neželjenih reakcija (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije Roswerom combi.

U kontroliranim ispitivanjima istovremene primjene u bolesnika koji su dobivali ezetimib sa statinom, opaženo je uzastopno povećanje transaminaza (jednako ili više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Moraju se obaviti testovi funkcije jetre kod uvođenja terapije Roswere combi (vidjeti dio 4.8).

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istovremeno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primjena s inhibitorima proteaze bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tokom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). simptomi bolesti mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Diabetes mellitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U ispitivanju JUPITER učestalost prijave diabetes mellitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost istovremene primjene ezetimiba i fibrata nije ustanovljena.

Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji uzimaju Rosweru combi i fenofibrate, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a primjenu lijeka treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ako se Roswera combi dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanšu ili fluindionu, potrebno je odgovarajuće nadzirati međunarodni normalizirani omjer, INR (eng. *International Normalised Ratio*)

**Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.**

(vidjeti dio 4.5).

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje bi mogle biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su kod rosuvastatina. U vrijeme propisivanja, bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih pomno nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ovu reakciju, Rosweru combi treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje.

Ako je pacijent razvio ozbiljnu reakciju kao što je SJS ili DRESS uz primjenu Roswere combi, liječenje Roswerom combi se ne smije ponovno započeti u ovog bolesnika.

Pomoćne supstance

Roswera combi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Roswera combi sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije:

Ciklosporin: Istovremena primjena Roswere combi je kontraindicirana u bolesnika koji istovremeno dobivaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Tokom istovremene primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Istovremena primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

U ispitivanju u kojoj se ispitivalo osam bolesnika s transplantiranim bubregom i klirensom kreatinina od > 50 ml/min na stabilnim dozama ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg rezultirala je povećanjem od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9-puta) srednje vrijednosti AUC za ukupan ezetimib u usporedbi sa zdravom populacijom iz drugog ispitivanja koja je primala samo ezetimib ($n=17$). U jednom drugom ispitivanju, u bolesnika s transplantiranim bubregom i dijagnosticiranim teškim oštećenjem funkcije bubrega koji je primao ciklosporin uz druge lijekove, primijećena je 12-puta veća izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine koji su istovremeno primali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju s dva perioda, 12 zdravih ispitanika tokom 8 dana svakodnevno je uzimala 20 mg ezetimiba te sedmi dan jednokratno dozu ciklosporina od 100 mg što je rezultiralo povećanjem prosječne AUC vrijednosti ciklosporina od 15% (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u usporedbi s uzimanjem samo jednokratne doze ciklosporina od 100 mg. Kontrolirano ispitivanje učinka istovremene primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s transplantiranim bubregom nije provedeno.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Inhibitori proteaze: Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primjena inhibitora proteaze može znatno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Na primjer, u ispitivanju farmakokinetike, istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije lijeka koja sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih je ispitanika bila povezana s otprilike trostrukim povećanjem AUC i sedmerostrukim povećanjem C_{max} rosuvastatina. Stoga se primjena rosuvastatina u bolesnika koji istovremeno primaju neke kombinacije inhibitora proteaze treba razmotriti nakon pažljivog određivanja prilagođene doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 te Tablicu 1).

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 te Tablicu 1 u 4.5).

Fibrati: Istovremeno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil,

fenofibrat i ostali fibrati povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istovremeno s inhibitorima HMGCoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istovremena primjena u dozi 40 mg/10 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju s dozom od 5 mg.

U bolesnika koji primaju fenofibrat i ezetimib, liječnici moraju imati na umu mogući rizik od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika koji uzima ezetimib i fenofibrat sumnja na kolelitijazu, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Istovremena primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom blago je povećala ukupne koncentracije ezetimiba (približno 1,5-puta, odnosno 1,7-puta). Istovremena primjena ezetimiba i drugih fibrata nije ispitana.

Fibrati mogu povećati izlučivanje holesterola u žuč, što može dovesti do kolelitijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je u nekim slučajevima povećao kolesterol u žuči žučnog mjehura, no ne u svih vrsta životinja (vidjeti dio 5.3). Rizik od nastanka žučnih kamenaca povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da se radi o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke fatalne) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti također dio 4.4.**

Ostale interakcije:

Antacidi: Istovremena primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije nije bila klinički značajna.

Istovremena primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitala.

Antikoagulansi: U ispitivanju na dvanaest zdravih odraslih muškaraca istovremena primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, postoje izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o povećanom INR-u (engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika kojima je uz varfarin ili fluindion dodan ezetimib. Ako se ezetimib dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanu, ili fluindionu, INR treba nadzirati na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama u bolesnika koji istovremeno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem INR-a (eng. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim je situacijama poželjno odgovarajuće praćenje INR-a.

Eritromicin: Istovremeno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC) i 30%-tnim smanjivanjem vršne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

U nekliničkim ispitivanjima pokazano je da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 za metabolizam lijekova. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje je poznato da se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4, ili N-acetiltransferaze nisu opažene.

Kolestiramin: Istovremena primjena kolestiramina smanjila je srednju površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodavanjem ezetimiba kolestiraminu, dodatno smanjenje lipoproteina male gustoće (LDL holesterola) zbog navedene interakcije može biti smanjeno (vidjeti dio 4.2).

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istovremena primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1): Kada se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Tikagrelor može uticati na bubrežno izlučivanje rosuvastatina, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima, istovremena primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja bubrežne funkcije, povećanja razine CPK i rhabdomiolize.

Ako se primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; redoslijedom smanjenja magnitude) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili veće od dvostruko povećanje AUC rosuvastatina
povećanje

Interaktivni režim doziranja lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena rosuvastatina *	AUC
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) dana jednom dnevno 15 dana	10 mg pojedinačna doza	7.4-povećanje ↑	
Ciclosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7.1-povećanje ↑	
Darolutamide 600 mg BID, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5.2-povećanje ↑	
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3.8-povećanje ↑	
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3.1-povećanje ↑	
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2.7-povećanje ↑	
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2.6-povećanje ↑	
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2.3-povećanje ↑	
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 danadana	5 mg OD, 7 dana	2.2-povećanje ↑	
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 danadana	20 mg OD, 7 dana	2.1-povećanje ↑	
Klopidogrel 300 mg početno, nakon čega slijedi 75 mg u 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2-povećanje ↑	

Manje od 2 povećanja AUC rosuvastatina		
Interaktivni režim doziranja lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjene u AUC* rosuvastatina
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1.9-povećanje ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.6-povećanje ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1.5-povećanje ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4-povećanje ↑
Dronedarone 400 mg BID	Nije primjenjivo	1.4-povećanje ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4-povećanje ↑**
Smanjenje AUC rosuvastatina		
Interaktivni režim doziranja lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena rosuvastatina *
Erythromycin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

* Podaci dani kao x-povećanje promjene predstavljaju jednostavan omjer između istovremene primjene i samog rosuvastatina. Podaci dani kao% promjene predstavljaju% razliku u odnosu na sam rosuvastatin.

Povećanje je označeno kao „↑“, bez promjene kao „↔“, smanjenje kao „↓“.

** Izvedeno je nekoliko studija interakcija na različitim dozama rosuvastatina, tablica pokazuje najznačajniji omjer

AUC = površina ispod krivulje; OD = jednom dnevno; PONUDA = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Slijedeći medicinski proizvodi/kombinacije nisu pokazale klinički značajan efekt na AUC omjer rosuvastatina u istovremenoj primjeni. Aleglitazar 0.3 mg 7 dana doziranja; Fenofibrate 67 mg 7 dana TID doziranja; Fluconazole 200mg 11 dana OD doziranja; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranja; Ketoconazole 200 mg 7 dana BID doziranja; Rifampin 450 mg 7 dana OD doziranja; Silymarin 140 mg 5 dana TID doziranja.

U kliničkim ispitivanjima interakcije tokom istovremene primjene, ezetimib nije imao utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin, istovremeno primijenjen s ezetimibom, nije imao utjecaja na bioraspoloživost ezetimiba.

Pedijatrijska populacija: Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Roswera combi je kontraindicirana u trudnoći i za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tokom uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

Klinički podaci o primjeni ezetimiba tokom trudnoće nisu dostupni. Ispitivanja primjene ezetimiba kao monoterapije u životinja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Roswera combi se ne smije primjenjivati za vrijeme dojenja. Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju rosuvastatina u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 4.3).

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko u ljudi.

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora, rosuvastatin je u višim dozama pokazao testikularnu toksičnost u majmuna i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Ispitivanja utjecaja rosuvastatina ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama nisu provedena. No pri upravljanju vozilima i rukovanjem mašinama valja imati na umu da se pri uzimanju lijeka katkada može javiti omaglica.

4.8 Neželjene reakcije

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Sažetak sigurnosnog profila

Neželjene reakcije pri uzimanju rosuvastatina općenito su blage i prolazne. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja zbog neželjenih reakcija pri uzimanju rosuvastatina povučeno je manje od 4% ispitanika.

Profil neželjenih reakcija rosuvastatina baziran je na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Neželjene reakcije su bile češće prijavljene u bolesnika koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju (N=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (N=1159), ili u bolesnika koji su primali ezetimib sa statinom (N=11308) češće nego u skupini koja je primala samo statin (N=9361). Neželjene reakcije nakon stavljanja lijeka u promet za ezetimib izvedene su iz izvješća koja sadrže ezetimib, primijenjen sam ili sa statinom.

Tablični prikaz neželjenih reakcija

Tablica 2. Neželjene reakcije na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Neželjene reakcije	Učestalost	
		Rosuvastatin	Ezetimibe
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem	Rijetko	
	reakcije preosjetljivosti uključujući osip, urtikariju i anafilaksiju	-	Nepoznato
Endokrini poremećaji	diabetes mellitus ¹	Često	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	-	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Često	Često
	omaglica	Često	Nepoznato
	polineuropatija	Vrlo rijetko	-
	gubitak pamćenja	Vrlo rijetko	-
	periferna neuropatija	Nepoznato	-
	poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more), miastenija gravis	Nepoznato	-
	parestezija	-	Manje često
Poremećaji oka	okularna miastenija	Nepoznato	-
Krvožilni poremećaji	navale vrućine, hipertenzija	-	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	Nepoznato	Manje često
	dispneja	Nepoznato	Nepoznato

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija	Često	Nepoznato
	mučnina	Često	Manje često
	bol u abdomenu	Često	Često
	pankreatitis	Rijetko	Nepoznato
	proljev	Nepoznato	Često
	suha usta	-	Manje često
	gastritis	-	Manje često
	nadutost	-	Često
	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest	-	Manje često
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	Rijetko	-
	žutica	Vrlo rijetko	-
	hepatitis	Vrlo rijetko	Nepoznato
	kolelitijaza	-	Nepoznato
	kolecistitis	-	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	pruritus	Manje često	Manje često
	osip	Manje često	Manje često
	urtikarija	Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato	-
	multiformni eritem	-	Nepoznato
	Reakcije na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato	-
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mijalgija	Često	Često
	miopatija (uključujući miozitis)	Rijetko	Nepoznato
	rabdomioliza	Rijetko	Nepoznato
	artralgija	Vrlo rijetko	Manje često
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	Nepoznato	-
	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom	Nepoznato	-
	bol u leđima	-	Manje često
	slabost u mišićima	-	Manje često
	bol u udovima	-	Manje često
	grčenje mišića, bol u vratu	-	Manje često
	sindrom nalik lupusu	Rijetko	-
	ruptura mišića	Rijetko	-
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	hematurija	Vrlo rijetko	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	ginekomastija	Vrlo rijetko	-
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija	Često	Manje često
	edem	Nepoznato	-
	periferni edem	-	Manje često
	umor	-	Često
<i>Pretrage</i>	bol u prsištu, bol	-	Manje često
	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a	-	Često
	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze, promijenjene vrijednosti testova funkcije jetre	-	Manje često

¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti).

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija neželjenih reakcija rosuvastatina ovisna je o dozi.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Učinci na bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog“ ili „u tragovima“ do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tokom

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od „negativnog“ ili „u tragovima“ do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tokom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza s ili bez akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće neželjene reakcije su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:

- poremećaji seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tokom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih neželjenih reakcija i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene ezetimiba kao monoterapije, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normale) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5%) odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz ezetimib primali jedan od statina bila je 1,3%, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4%. Uglavnom su ova povišenja bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi pale na početne nakon prekida ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima s ezetimibom zabilježene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su istovremeno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4 %) bolesnika koji su primali samo statin. Nije zabilježen porast miopatije ili rabdomiolize povezan s primjenom ezetimiba tableta u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Porast kreatin kinaze >10 x iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi nakon vježbanja ili povećane tjelesne aktivnosti zabilježeni su u kliničkom ispitivanju tokom 52 tjedna češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4). U drugim je aspektima sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata bio sličan onom kod odraslih.

U kliničkom ispitivanju s ezetimibom u koje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili ne-obiteljskom hiperholesterolemijom (n=138) povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) opažene su u 1,1% bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere.

Rosuvastatin

Moraju se nadzirati funkcija jetre i vrijednosti CK. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima primjena ezetimiba, 50 mg/dan u 15 zdravih ispitanika tokom 14 dana, ili 40 mg/dan u 18 bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom tokom 56 dana, uglavnom se dobro podnosila. U životinja, nakon pojedinačnih oralnih doza od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa, te 3000 mg/kg u pasa, toksičnost nije opažena.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom. Većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljeni štetni događaji nisu bili ozbiljni.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide; Inhibitori HMG KoA reduktaze s drugim hipolipemicima, ATK oznaka: C10BA06.

Rosuvastatin

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču holesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-holesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-holesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperholesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika kao što su bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperholesterolemijom.

Prema podacima iz kliničkih pokusa faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperholesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society* -EAS, 1998. godine); oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika sa heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom primijenio se rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titriranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL-C se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL-C (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika sa homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

Ezetimib

Mehanizam djelovanja

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova za snižavanje lipida koja selektivno inhibira intestinalnu apsorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan i posjeduje mehanizam djelovanja koji se razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvstriraju žučne kiseline [smole], derivata fibrične kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), koji je odgovoran za intestinalni unos holesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i sprječava apsorpciju holesterola dovodeći do smanjenog unosa holesterola iz crijeva u jetru. Statini pak smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperholesterolemijom, ezetimib je smanjio intestinalnu apsorpciju holesterola za 54%, u usporedbi s placebom.

Farmakodinamički učinci

Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije holesterola provedeno je više nekliničkih ispitivanja. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [¹⁴C]-holesterola bez utjecaja na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili u masti topivih vitamina A i D.

Epidemiološka ispitivanja utvrdila su da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet izravno proporcionalni s razinom ukupnog holesterola i LDL-C-a i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-C.

Primjena ezetimiba sa statinima učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca i AKS događajem u anamnezi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom, značajno je snizio ukupni kolesterol (total C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) i trigliceride (TG), a povisio je HDL-C u bolesnika s hiperholesterolemijom.

Primarna hiperholesterolemija

U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 8 tjednom ispitivanju, 769 bolesnika s hiperholesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom i nisu imali ciljnu razinu LDL-C (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] prema NCEP - engl. *National Cholesterol Education Program*, ovisno o karakteristikama na početku ispitivanja) randomizirano je u skupinu s ezetimibom 10 mg ili

**Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.**

s placebom, kao dodatak već postojećoj terapiji statinom.

Među bolesnicima liječenim statinom koji nisu imali ciljnu razinu LDL-C na početku ispitivanja (~82%), značajno više bolesnika randomiziranih na ezetimib postiglo je ciljnu LDL-C na kraju ispitivanja u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na placebo: 72%, odnosno 19%. Odgovarajuća sniženja LDL-C značajno su se razlikovala (25% za ezetimib nasuprot 4% za placebo). Pored toga, ezetimib dodan već postojećoj terapiji statinom značajno je smanjio ukupni-C, Apo B, TG te je povisio HDL-C u usporedbi s placebom. Smanjenje srednje vrijednosti C-reaktivnog proteina za ezetimib i placebo koji su primjenjivani kao dodatak terapiji statinom iznosilo je 10% i 0%, u usporedbi s početnim vrijednostima.

U dva dvostruko slijepa, randomizirana placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u 1719 bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom, ezetimib 10 mg značajno je smanjio ukupni (C) kolesterol (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i TG (8%), a povisio je HDL-C (3%) u usporedbi s placebom. Pored toga, ezetimib nije utjecao na plazmatske koncentracije u masti topivih vitamina A, D i E, nije imao učinka na protrombinsko vrijeme i, kao i drugi lijekovi za snižavanje lipida, nije remetio adrenokortikalnu produkciju steroidnih hormona.

Rosuvastatin/ezetimib

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, u trajanju od 6 tjedana, ispitivani su sigurnost i djelotvornost ezetimiba (od 10 mg) dodanog stabilnoj terapiji rosuvastatinom u odnosu na titiranje rosuvastatina prema većim dozama u rasponu od 5 do 10 mg ili od 10 do 20 mg (n=440). Skupni podaci pokazali su da je ezetimib dodan stabilnoj dozi rosuvastatina od 5 mg ili 10 mg snizio LDL kolesterol za 21%. Za razliku od toga, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg snizilo je LDL kolesterol za 5,7% (razlika između skupina iznosila je 15,2%, $p < 0,001$). Pojedinačno, ezetimib + rosuvastatin od 5 mg snizili su LDL kolesterol više od rosuvastatina od 10 mg (razlika od 12,3%, $p < 0,001$), a ezetimib + rosuvastatin od 10 mg snizili su LDL kolesterol više od rosuvastatina od 20 mg (razlika od 17,5%, $p < 0,001$).

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana provedeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina od 40 mg primjenjivanog samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). Znatno veći broj bolesnika koji su primali kombinaciju rosuvastatin/ezetimib od onih koji su primali samo rosuvastatin dostiglo je ciljnu vrijednost LDL kolesterola prema smjernicama ATP III (< 100 mg/dl, 94,0% u odnosu na 79,1%, $p < 0,001$). Kombinacija rosuvastatin/ezetimib značajno smanjuje LDL kolesterol u odnosu na rosuvastatin (-69,8% vs -57,1%, $p < 0,001$). Ostale komponente profila lipid/lipoprotein bile su također značajno ($p < 0,001$) poboljšane s kombinacijom rosuvastatin/ezetimib.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Roswera combi u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2. s informacijama o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rosuvastatin

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C-a. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelanjčevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se djelomično metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-

desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane aktivne supstance), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijska sredina klirensa plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne populacije:

Dob i spol

U odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom bila je slična onoj u odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ u tekstu u nastavku).

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) u krvi u azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od pripadnika bijele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele rase i pripadnika crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije bubrega uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemne izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom u dobi od 10 do 17 ili 6 do 17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tokom 2-godišnjeg razdoblja.

Ezetimib

Apsorpcija

**Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.**

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) nastupaju unutar 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se odrediti jer je ovaj spoj gotovo netopljiv u vodenim medijima pogodnim za injekciju.

Istovremena primjena s hranom (obroci bogati mastima ili bez njih) nije imala učinka na oralnu bioraspoloživost ezetimiba kada se primjenjivao kao ezetimib tablete od 10 mg. Ezetimib se može primjenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Ezetimib i ezetimib glukuronid vezani su 99,7% odnosno od 88 do 92% na proteine ljudske plazme.

Biotransformacija

Ezetimib se metabolizira primarno u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) koju zatim slijedi ekskrecija u žuč. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I. faze) opažen je u svim vrstama koje su evaluirane. Ezetimib i ezetimib glukuronid su glavni derivati lijeka koji su detektirani u plazmi, koji čine približno 10 do 20%, odnosno 80 do 90% ukupnog lijeka u plazmi. Ezetimib kao i ezetimib glukuronid se sporo eliminiraju iz plazme, dokazana je značajna enterohepatična recirkulacija. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba i ezetimib glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ^{14}C ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno 78% odnosno 11% radioaktivne doze detektirano je u fecesu, odnosno urinu, tokom perioda sakupljanja od 10 dana. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi više nije bila mjerljiva.

Posebne populacije:

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba u djece starije od 6 godina i odraslih je podjednaka. Za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina nema podataka o farmakokinetici lijeka. Klinička iskustva s pedijatrijskom populacijom i adolescentima uključuju bolesnike s obiteljskom homozigotnom ili heterozigotnom hiperholesterolemijom ili sitosterolemijom.

Starije osobe

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih (od 18 do 45 godina) ispitanika. Smanjenje LDL holesterola i profil neškodljivosti između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Zbog toga u starijih nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib porasla je približno 1,7 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasifikacija: 5 ili 6 bodova), u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasifikacija: 7-9 bodova) srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib porasla je približno 4 puta na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije neophodna. S obzirom da u bolesnika s umjerenim ili teškim (Child Pugh klasifikacija: >9 bodova) oštećenjem funkcije jetre učinci povećane izloženosti ezetimibu nisu poznati, primjena ezetimiba se u takvih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n=8$; srednji $CrCl <30$ ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib povećala se za približno 1,5 puta, u usporedbi sa zdravim ispitanicima ($n=9$). Ocijenjeno je da ovaj rezultat nije klinički značajan. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije neophodna.

Bolesnik koji je naknadno uključen u isto ispitivanje (nakon presađivanja bubrega i koji je primao više lijekova, uključujući i ciklosporin), imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Spol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su nešto više (približno 20%) u žena nego u muškaraca.

**Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.**

Budući da su smanjenje LDL holesterola i profil neškodljivosti usporedivi u muškaraca i u žena liječenih ezetimibom, prilagodba doze s obzirom na spol nije neophodna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rosuvastatin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani.

Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: u studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su u miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa pri višim dozama.

Reproduktivna toksičnost uočena je u štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljavanjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu identificirala ciljne organe za toksične učinke. U pasa tretiranih ezetimibom tokom četiri tjedna (0,03 mg/kg/dan ili više) koncentracija holesterola u žuči iz žučnog mjehura povišena je za činitelj 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju u pasa kojima su davane doze do 300 mg/kg/dan nije opažena povećana incidencija kolelitijaze ili drugi hepatobilijarni učinci. Iako značaj ovih podataka za ljude nije poznat, litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

U ispitivanjima s istovremenom primjenom ezetimiba i statina, opaženi toksični učinci su uglavnom bili oni koji su obično povezani sa statinima. Pojedini od tih toksičnih učinaka su bili izraženiji nego što je to opaženo za vrijeme liječenja samo sa statinima, što se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama pri istovremenoj primjeni. Takve interakcije nisu opažene u kliničkim ispitivanjima. Miopatija se pojavila u štakora tek nakon izloženosti dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijske doze za ljude (približno 20 puta veće od vrijednosti AUC za statine i 500 do 2000 puta veće od vrijednosti AUC za djelatne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen samostalno ili zajedno sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Dugotrajni testovi kancerogenosti s ezetimibom bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinka na fertilitet mužjaka ili ženki štakora i nije bio teratogen u štakora ili zečeva niti je utjecao na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib prelazi placentnu barijeru štakora i zečeva kojima su u trudnoći davane višekratne doze od 1000 mg/kg/dan. Istovremena primjena ezetimiba i statina u štakora nije bila teratogena. Tokom gravidnosti u ženki zečeva opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralješaka). Istovremena primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do uginuća zametaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)

laktoza

manitol (E421)

krospovidon vrste A

karmelozanatrij, umrežena

magnezijev stearat (E470b)

povidon K30

natrijev laurilsulfat (E487)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Ovojnica tablete:

laktoza hidrat

hipromeloza (E464)

Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.

titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, žuti (E172) - samo za 10 mg/10 mg
željezov oksid, crveni (E172) - samo za 20 mg/10 mg i 40 mg/10 mg
željezov oksid, crni (E172) – samo za 40 mg/10 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage i svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija/
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roswera combi filmom obložene tablete 30 x 10 mg/10 mg: 04-07.3-1-4331/21 od 05.12.2022.
Roswera combi filmom obložene tablete 30 x 20 mg/10 mg: 04-07.3-1-4332/21 od 05.12.2022.
Roswera combi filmom obložene tablete 30 x 40 mg/10 mg: 04-07.3-1-1474/22 od 05.12.2022.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 27.02.2024.

**Odobreno
ALMBIH
27.2.2024.**