

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Arosen 40 mg/10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 41,60 mg rosuvastatinkalcija (što odgovara 40 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tableta sadrži 164,3 mg laktoza hidrata (što odgovara 156,1 mg laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do gotovo bijela, eliptična, bikonveksna, neobložena tableta, dimenzija približno 13 x 6 mm i s utisnutim „E6“ na obje strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Primarna hiperkolesterolemija

Rosuvastatin/ezetimib je indiciran kao dodatak dijete za liječenje primarne hiperkolesterolemije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika koji su primjereno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

##### Prevenција kardiovaskularnih događaja

Rosuvastatin/ezetimib je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 5.1) kao zamjenska terapija u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su primjereno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Rosuvastatin/ezetimib je indiciran u odraslih bolesnika čija je hiperkolesterolemija primjereno kontrolirana sa zasebno primijenjenim monokomponentnim lijekovima u istoj dozi kao u preporučenoj kombinaciji. Bolesnik se mora pridržavati odgovarajuće dijete za snižavanje razine lipida i mora nastaviti s dijetom tijekom liječenja s tabletama rosuvastatina/ezetimiba.

Preporučena dnevna doza je jedna tableta u propisanoj dozi uz obrok ili neovisno o obroku.

Rosuvastatin/ezetimib nije primjeren za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se, ako je moguće, započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Rosuvastatin/ezetimib 15 mg/10 mg i 30 mg/10 mg tablete nisu prikladne za liječenje bolesnika koji zahtijevaju dozu od 40 mg rosuvastatina.

Rosuvastatin/ezetimib treba uzeti ili  $\geq 2$  sata prije ili  $\geq 4$  sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene rosuvastatina/ezetimiba u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### *Primjena u starijih osoba*

Bolesnicima iznad 70 godina preporučuje se započeti liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se, ako je moguće, započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

#### *Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom bubrega.

U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina  $< 60$  ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove.

Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

#### *Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child Pugh stupanj 5 do 6). Ne preporučuje se liječenje s rosuvastatinom/ezetimibom u bolesnika s umjerenom (Child Pugh stupanj 7 do 9 bodova) ili teškom (Child Pugh stupanj  $> 9$ ) disfunkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.). Rosuvastatin/ezetimib je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

#### *Rasa*

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u ispitanika azijskog porijekla (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza iznosi 5 mg rosuvastatina. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove.

#### *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/ezetimiba.

#### *Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju*

U bolesnika s 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). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove.

#### *Istodobno primijenjeni lijekovi*

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se tablete rosuvastatina/ezetimiba primjenjuju istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcija s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni 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 tabletama rosuvastatina/ezetimiba. U situacijama kada je istodobna

primjena navedenih lijekova s tabletama rosuvastatina/ezetimiba neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Rosuvastatin/ezetimib tablete treba uzeti svaki dan u isto vrijeme uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu treba progutati cijelu uz čašu vode.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- U bolesnika s preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Tijekom trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere (vidjeti dio 4.6).
- U bolesnika s aktivnom bolešću jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza i bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti.
- U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).
- U bolesnika s miopatijom (vidjeti dio 4.4).
- U bolesnika koji se istodobno liječe kombinacijom sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).
- U bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.5).

Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min).
- hipotireozu.
- nasljedne mišićne poremećaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi.
- miotoksičnost zabilježenu kod prethodne primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata.
- zlouporabu alkohola.
- situacije u kojima može doći do povišenja plazmatskih koncentracija rosuvastatina.
- azijsko porijeklo.
- istodobnu primjenu fibrata.

Vidjeti dijelove 4,4 , 4.5 i 5.2.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje Arosenom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene Arosena bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje s rosuvastatinom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

##### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu veću od 20 mg. Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize za ezetimib. Međutim, rabdomioliza je zabilježena vrlo rijetko uz ezetimib u monoterapiji i vrlo rijetko uz ezetimib kao dodatak drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom za rabdomiolizu.

Ako se na temelju mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona dokazana razinom kreatin fosfokinaze (CPK), treba odmah prekinuti liječenje s Arosenom i svakim od drugih lijekova koje bolesnik istodobno uzima, a za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize. Svi bolesnici koji počinju liječenje s Arosenom moraju biti upozoreni na rizik od miopatije i treba ih uputiti da odmah prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

#### Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kad postoji bilo kakav mogući alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene kod prvog određivanja ( $> 5$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze  $> 5$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

#### *Prije liječenja*

Potreban je oprez kod primjene bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Navedeni čimbenici uključuju:

- narušenu funkciju bubrega.
- hipotireozu.
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja.
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima.
- zloupotrebu alkohola.
- dob višu od 70 godina.
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2).
- istodobnu primjenu fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguću korist te se preporučuje klinički nadzor. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene ( $> 5$  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, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene ( $> 5$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (čak i uz vrijednosti kreatin kinaze  $\leq 5$  puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Ako se simptomi povuku, a CK vrijednosti se vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor bolesnika. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom 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 nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Arosen potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike.

Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina s fibratima ili niacinom treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Arosen se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline niti unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. Kod bolesnika kod kojih se primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, primjenu statina treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize (uključujući neke fatalne slučajeve) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju da se pojave simptomi mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti. Statini se mogu ponovno početi primjenjivati 7 dana nakon zadnje primijenjene doze fusidatne kiseline. U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena primjena fusidatne kiseline, primjerice kod teških infekcija, potrebu istodobne primjene Arosena i fusidatne kiseline treba razmatrati za svaki pojedini slučaj i pod strogim medicinskim nadzorom.

Arosen ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji; ili nekontrolirane konvulzije).

#### Učinci na funkciju jetre

Arosen, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba koristiti s oprezom u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika koji primaju ezetimib istodobno sa statinima, zabilježene su uzastopno povišene transaminaze ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti).

Preporučuje se učiniti pretrage jetrene funkcije prije početka i 3 mjeseca nakon uvođenja terapije. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti ako su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Stopa prijavljivanja ozbiljnih jetrenih događaja (prvenstveno povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg.

Kod bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom, treba liječiti osnovnu bolest prije početka terapije rosuvastatinom.

Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena Arosena se tim bolesnicima ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

#### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularnog porijekla, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala pretkazateljem akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Stopa prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg. Potrebno je razmotriti procjenu bubrežne funkcije u sklopu rutinskog praćenja bolesnika liječenih dozom od 40 mg.

#### Dijabetes melitus

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/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama. U ispitivanju JUPITER je sveukupna učestalost prijave dijabetes melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

#### Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest može biti karakterizirana dispnejom, neproduktivnim kašljem i pogoršanjem općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

#### Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirovom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom Arosena 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 istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze, osim ako doza rosuvastatina nije prilagođena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog s fibratima nije ustanovljena (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju Arosen i fenofibrat, indicirana je pretraga žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

#### Antikoagulansi

Ako se Arosen primjenjuje uz varfarin, drugi kumarinski antikoagulansi, ili fluindion, treba provoditi odgovarajuće praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR, eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

#### Ciklosporin

Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

#### Rasa

Farmakokinetička ispitivanja ukazuju na povećanje izloženosti rosuvastatinu u ispitanika azijskog porijekla u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene rosuvastatina/ezetimiba u djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena, stoga se primjena ne preporučuje u toj dobnoj skupini.

#### Arosen sadrži laktozu hidrat i natrij

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

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

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Kontraindicirane kombinacije

##### Ciklosporin

Istodobna primjena lijeka Arosen i ciklosporina je kontraindicirana zbog rosuvastatina (vidjeti dio 4.3).

Tijekom istodobne primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

U ispitivanju osmorice bolesnika nakon presađivanja bubrega koji su bili na stabilnoj dozi ciklosporina i u kojih je klirens kreatinina bio > 50 ml/min, jednokratna primjena ezetimiba od 10 mg povisila je srednji AUC ukupnoga ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugoga ispitivanja koja je dobivala samo ezetimib (n=17). U drugom je ispitivanju, bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao čak 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu od kontrolnih ispitanika koji su uzimali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju provedenom kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana s jednokratnom primjenom 100 mg ciklosporina sedmoga dana rezultirala je prosječnim 15% povišenjem AUC-a ciklosporina (raspon 10% sniženje do 51% povišenje) u usporedbi s jednokratnom primjenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom.

#### *Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida*

Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindicirana uz istodobnu primjenu fibrata (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

##### *Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida*

U bolesnika koji uzimaju fenofibrat i ezetimib, liječnici moraju imati na umu mogući rizik za razvoj kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju ezetimib i fenofibrat, indicirana je pretraga žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom umjereno je povisila koncentraciju ukupnog ezetimiba (otprilike 1,5 odnosno 1,7 puta). Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene ezetimiba i drugih fibrata. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je ponekad povisio koncentraciju kolesterola u žuči žučne vrećice, ali ne u svih ispitivanih vrsta (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti litogeni rizik povezan s primjenom terapijskih doza ezetimiba.

Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultira je dvostrukim povećanjem  $C_{max}$  i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

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

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati te niacin (nikotinska kiselina) u dozama za snižavanje lipida (> ili jednake 1 g/dan) povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija.

##### *Inhibitori proteaze*

Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može značajno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju, istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja  $C_{max}$  rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

##### *Inhibitori transportnih proteina*

Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna 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 i 4.5 Tablica 1).

#### *Fusidatna kiselina*

Ispitivanja interakcija rosuvastatina s fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može biti povećan istodobnom primjenom fusidatne kiseline za sistemsku primjenu sa statinima. Mehanizam ovih interakcija (farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih, ili oboje) 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 za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

#### Druge interakcije

##### *Enzimi citokroma P450*

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja 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 značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4). Neklinička su ispitivanja pokazala da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

##### *Antacidi*

Istodobna primjena s antacidom smanjila je udio apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinka na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjeni udio apsorpcije se ne smatra klinički značajnim. Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultirala je smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je učinak bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

##### *Kolestiramin*

Istodobna primjena kolestiramina smanjuje srednje vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodavanjem ezetimiba kolestiraminu, dodatno smanjenje lipoproteina male gustoće (LDL kolesterola) zbog navedene interakcije može biti smanjeno (vidjeti dio 4.2).

##### *Antikoagulansi, antagonisti vitamina K*

U ispitivanju na dvanaest zdravih odraslih muškaraca, istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajan učinak na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ezetimib kao dodatak varfarinu ili fluindionu, prijavljena su povećanja međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Ako se Arosen primjenjuje uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba provoditi odgovarajuće praćenje INR-a (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 istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem INR-a. Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim je situacijama poželjno provoditi odgovarajuće praćenje INR-a.

##### *Tikagrelor*

Tikagrelor može utjecati na bubrežno izlučivanje rosuvastatina, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako sam mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima, istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja bubrežne funkcije, povećanja razine CPK i rabdomiolize.



### *Eritromicin*

Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina smanjila je  $AUC_{(0-t)}$  rosuvastatina za 20%, a njegov  $C_{max}$  za 30%. Ta interakcija može biti posljedica povećanja motiliteta crijeva koju uzrokuje eritromicin.

### *Oralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)*

Istodobna primjena rosuvastatina i oralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC etinilestradiola za 26%, odnosno norgestrela za 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, ta se kombinacija često primjenjivala u žena u sklopu kliničkih ispitivanja i dobro se podnosila.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, ezetimib nije imao utjecaj na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel).

### *Statini*

Nisu primijećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada se ezetimib primjenjivao zajedno s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

### *Ostali lijekovi*

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija između rosuvastatina i digoksina. U kliničkim ispitivanjima interakcija, ezetimib nije imao učinak na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama, tijekom istodobne primjene. Kada se primjenjivao istodobno s ezetimibom, cimetidin nije imao utjecaj na bioraspoloživost ezetimiba.

### *Ezetimib/rosuvastatin*

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u ispitanika s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4).

### Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (također vidjeti Tablicu 1)

Kada se rosuvastatin mora primjenjivati istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze se moraju prilagoditi. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan, ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu 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 ritonavir/atazanavir (povećanje od 3,1 puta). Ako se uoči da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali potreban je oprez ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

**Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja**

<b>Dvostruko ili više od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑

Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Fostamatnib 100 mg dva puta na dan	20 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
<b>Manje od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC rosuvastatina*</b>
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
<b>Smanjenje AUC rosuvastatina</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC rosuvastatina*</b>
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20 % ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47 % ↓
<p>* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno.  Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog. Porast je prikazan kao “↑”, sniženje kao “↓”.</p> <p>** Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer</p> <p>AUC = površina ispod krivulje;  OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno</p>		

Sljedeći lijekovi/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina u istodobnoj primjeni:

aleglitazar 0,3 mg 7 dana doziranja; fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje; flukonazol 200 mg 11 dana OD doziranje; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranje; ketokonazol 200 mg 7 dana BID doziranje; rifampin 450 mg 7 dana OD doziranje; silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Arosen je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3). Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere.

### Trudnoća

Nisu dostupni klinički podaci vezani uz primjenu ezetimiba tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinja vezano uz primjenu ezetimiba u monoterapiji nisu pokazala direktan ili indirektan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Budući da su kolesterol i ostali produkti biosinteze kolesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik povezan s inhibicijom HMG-CoA reduktaze nadilazi prednosti liječenja tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružaju ograničene dokaze reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene lijeka Arosen, liječenje odmah treba prekinuti.

### Dojenje

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

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko ženki štakora. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Nisu dostupni podaci iz klinički ispitivanja o učinku ezetimiba ili rosuvastatina na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije utjecao na plodnost kod mužjaka ili ženki štakora, rosuvastatin je u višim dozama pokazao testikularnu toksičnost u majmuna i pasa (vidjeti dio 5.3).

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri upravljanju vozilima ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir da je zabilježena omaglica.

## **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave prethodno prijavljene za jednu od pojedinačnih komponenti (ezetimib ili rosuvastatin) mogu biti potencijalne nuspojave za lijek Arosen.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana, 2 396 bolesnika je primalo ezetimib 10 mg dnevno kao monoterapiju, 11 308 bolesnika u kombinaciji sa statinom i 185 bolesnika u kombinaciji s fenofibratom.

Nuspojave su obično bile blage i prolazne. Ukupna incidencija nuspojava bila je slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo. Učestalost prekida sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojava također je bila slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo.

Sljedeće nuspojave primijećene su u bolesnika liječenih ezetimibom (n = 2 396) s većom incidencijom nego u bolesnika koji su primali placebo (n = 1 159) ili u bolesnika liječenih ezetimibom istodobno sa statinom (n = 11 308) i s većom incidencijom nego kad je statin primijenjen samostalno (n = 9 361). Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet izvedene su iz izvješća o ezetimibu primijenjenom samostalno ili sa statinom. Nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima ezetimiba (kao monoterapije ili zajedno sa statinom) ili ezetimiba prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet primijenjenog samostalno ili sa statinom navedene su u tablici u nastavku. Ove reakcije prikazane su prema organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave pri uzimanju rosuvastatina su obično blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz ispitivanja zbog nuspojava.

Prema dostupnim podacima, 1 200 bolesnika su uzimali kombinaciju rosuvastatina i ezetimiba u kliničkim ispitivanjima. Kako je zabilježeno u objavljenoj literaturi, najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem kombinacijom rosuvastatina-ezetimiba u bolesnika s hiperkolesterolemijom su povišene jetrene transaminaze, gastrointestinalni problemi i bol u mišićima.

Ovo su poznate nuspojave djelatnih tvari. Međutim, ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 5.2).

#### Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	trombocitopenija <sup>2</sup>
	nepoznato	trombocitopenija <sup>5</sup>
Poremećaji imunološkog sustava	rijetko	reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem <sup>2</sup>
	nepoznato	preosjetljivost (uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem) <sup>5</sup>
Endokrini poremećaji	često	diabetes mellitus <sup>1,2</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često	smanjeni tek <sup>3</sup>
Psihijatrijski poremećaji	nepoznato	depresija <sup>2,5</sup>
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja <sup>2,4</sup> , omaglica <sup>2</sup>
	manje često	parestezija <sup>4</sup>
	vrlo rijetko	polineuropatija <sup>2</sup> , gubitak pamćenja <sup>2</sup>
	nepoznato	periferna neuropatija <sup>2</sup> , poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) <sup>2</sup> , miastenija gravis, omaglica <sup>5</sup> , parestezija <sup>5</sup>
Poremećaji oka	nepoznato	okularna miastenija
Krvožilni poremećaji	manje često	navale vrućine <sup>3</sup> , hipertenzija <sup>3</sup>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	manje često	kašalj <sup>3</sup>
	nepoznato	kašalj <sup>2</sup> , dispneja <sup>2,5</sup>
Poremećaji probavnog sustava	često	konstipacija <sup>2</sup> , mučnina <sup>2</sup> , bol u abdomenu <sup>2,3</sup> , proljev <sup>3</sup> , flatulencija <sup>3</sup>
	manje često	dispepsija <sup>3</sup> , gastroezofagealna refluksna bolest <sup>3</sup> , mučnina <sup>3</sup> , suha usta <sup>4</sup> , gastritis <sup>4</sup>
	rijetko	pankreatitis <sup>2</sup>
	nepoznato	proljevanje <sup>2</sup> , pankreatitis <sup>5</sup> , konstipacija <sup>5</sup>
Poremećaji jetre i žuči	rijetko	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza <sup>2</sup>
	vrlo rijetko	žutica <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>
	nepoznato	hepatitis <sup>5</sup> , kolelitijaza <sup>5</sup> , kolecistitis <sup>5</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	pruritus <sup>2,4</sup> , osip <sup>2,4</sup> , urtikarija <sup>2,4</sup>
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>2</sup> , erythema multiforme <sup>5</sup> , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mijalgija <sup>2,4</sup>
	manje često	artralgija <sup>3</sup> , grčevi u mišićima <sup>3</sup> , bol u vratu <sup>3</sup> , bol u leđima <sup>4</sup> , slabost mišića <sup>4</sup> , bol u udovima <sup>4</sup>
	rijetko	miopatija (uključujući miozitis) <sup>2</sup> , rabdomioliza <sup>2</sup> , sindrom nalik lupusu, ruptura mišića
	vrlo rijetko	artralgija <sup>2</sup>
	nepoznato	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija <sup>2</sup> , poremećaji tetiva (ponekad zakomplicirani rupturom <sup>2</sup> ), mijalgija <sup>5</sup> , miopatija/rabdomioliza <sup>5</sup> (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo rijetko	hematurija <sup>2</sup>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vrlo rijetko	ginekomastija <sup>2</sup>

Pretrage	često	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a <sup>4</sup>
	manje često	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a <sup>3</sup> , povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi <sup>3</sup> , povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze <sup>3</sup> , abnormalne vrijednosti testova funkcije jetre <sup>3</sup>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	astenija <sup>2</sup> , umor <sup>3</sup>
	manje često	bol u prsištu <sup>3</sup> , bol <sup>3</sup> , astenija <sup>4</sup> , perifireni edem <sup>4</sup>
	nepoznato	edem <sup>2</sup> , astenija <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti) – za rosuvastatin.

<sup>2</sup> Profil nuspojava za rosuvastatin se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i opsežnom iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>3</sup> Ezetimib u monoterapiji. Nuspojave su opažene u bolesnika liječenih ezetimibom (N = 2396) i njihova je incidencija bila veća nego u bolesnika koji su primali placebo (N = 1159).

<sup>4</sup> Ezetimib primijenjen istodobno sa statinom. Nuspojave su opažene u bolesnika istodobno liječenih ezetimibom i statinom (N = 11 308) i njihova je incidencija bila veća nego u bolesnika koji su primali samo statin (N = 9361).

<sup>5</sup> Dodatne nuspojave ezetimiba, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (sa statinom ili bez njega).

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

#### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularnog porijekla, primijećena je u bolesnika liječenih rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od negativnog nalaza ili prisutnosti u tragovima do nalaza „++“ ili više primijećene su u <1% bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su uzimali dozu od 40 mg. Kod primjene doze od 20 mg opažen je manji porast vrijednosti proteina u urinu (od negativnog nalaza ili prisutnosti u tragovima do nalaza „+“). U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom 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 liječenih rosuvastatinom i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

#### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa 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. Ako su razine CK-a povišene ( $> 5$  puta iznad gornje granice normale), 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.

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je kod primjene doze od 40 mg.

Kod primjene nekih statina prijavljene su sljedeće nuspojave:

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

### Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene u monoterapiji, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq 3$  puta iznad gornje granice normale, uzastopno) bila je slična 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 statin bila je 1,3%, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4%. Ova povišenja su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi se vratile na početne nakon prekida liječenja ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima, prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze  $> 10$  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 istodobno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4%) bolesnika koji su primali samo statin. Nije bilo porasta miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom ezetimiba u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4).

### Ezetimib primijenjen istodobno s fenofibratom

Poremećaji probavnog sustava: bol u trbuhu (često)

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s mješovitom hiperlipidemijom, 625 bolesnika liječeno je do 12 tjedana, a 576 bolesnika do 1 godine. U ovom ispitivanju, 172 bolesnika liječena ezetimibom i fenofibratom završila su terapiju od 12 tjedana, a 230 bolesnika liječenih ezetimibom i fenofibratom (uključujući 109 koji su primali samo ezetimib prvih 12 tjedana) završilo je terapiju od 1 godine. Ovo ispitivanje nije bilo osmišljeno za usporedbu liječenih skupina za rijetke događaje. Stope incidencije (95% CI) za klinički važna povišenja ( $> 3$  puta iznad gornje granice normale, uzastopno) u serumskim transaminazama bile su 4,5% (1,9; 8,8) odnosno 2,7% (1,2; 5,4) za monoterapiju fenofibratom i za ezetimib primijenjen istodobno s fenofibratom, prilagođeno izloženosti liječenju. Odgovarajuće stope incidencije za kolecistektomiju bile su 0,6% (0,0; 3,1) odnosno 1,7% (0,6; 4,0) za monoterapiju fenofibratom odnosno za ezetimib primijenjen istodobno s fenofibratom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene rosuvastatina/ezetimiba u djece mlađe od 18 godina još nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

### *Rosuvastatin*

Povišenja vrijednosti kreatin kinaze  $>10$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi nakon tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti primijećena su u kliničkom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika. U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata bio je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

### *Ezetimib*

U kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili nenasljednom hiperkolesterolemijom (n=138), povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) zabilježene su u 1,1 % bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0 % bolesnika u placebo skupini. Nisu bile povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze ( $\geq 10$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U posebnom kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni adolescenti (od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n = 248), povišene vrijednosti ALT i/ili AST ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) su zabilježene u 3% bolesnika (4 bolesnika) uz primjenu ezetimiba/simvastatina u usporedbi s 2% (2 bolesnika) u skupini koja je primala simvastatin kao monoterapiju; povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze ( $\geq 10$  puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) zabilježene su u 2% (2 bolesnika) uz primjenu

ezetimiba/simvastatina odnosno u 0% uz primjenu samo simvastatina. Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

Ova klinička ispitivanja nisu bila prikladna za usporedbu rijetkih nuspojava.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja, treba poduzeti simptomatske i suportivne mjere liječenja.

#### Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima, primjena ezetimiba, 50 mg/dan u 15 zdravih ispitanika tijekom 14 dana, ili 40 mg/dan u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom tijekom 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 s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne.

#### Rosuvastatin

Nema objavljenih literaturnih podataka vezanih uz predoziranje rosuvastatinom. Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom. Moraju se nadzirati jetrena funkcija i vrijednosti kreatin kinaze.

Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide; Kombinacije različitih lijekova koji modificiraju lipide,

ATK oznaka: C10BA06

Rosuvastatin/ezetimib pripada skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima te inhibira endogenu sintezu kolesterola.

#### Mehanizam djelovanja

##### *Rosuvastatin*

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

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a i inhibirajući sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući tako ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

##### *Ezetimib*

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je lijek za oralnu primjenu, s mehanizmom djelovanja koji se razlikuje od drugih lijekova iz skupine hipokolesterolemika (npr. statina, adsorbensa žučnih kiselina [smola], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Na



molekularnoj razini ezetimib djeluje na transporter sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

### Farmakodinamički učinci

#### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol, ukupni kolesterol i trigliceride te povećava HDL-kolesterol. Također smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 2). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere ne-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

**Tablica 2. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)**

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

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

#### *Ezetimib*

Ezetimib se veže na četkastoj membrani (*brush border*) tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri i zajedno, različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u odnosu na placebo inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola, provedeno je više pretkliničkih ispitivanja. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [<sup>14</sup>C]-kolesterola bez učinka na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili u masti topivih vitamina A i D.

#### *Istodobna primjena rosuvastatin-ezetimiba*

Epidemiološkim ispitivanjima je utvrđeno da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet upravo proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL-C i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-C. Primjena kombinacije statin/ezetimib učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Primarna hiperkolesterolemija*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 6 tjedana, procjenjivala se sigurnost i djelotvornost ezetimiba (10 mg) koji je dodan u stabilnu terapiju rosuvastatinom u usporedbi s povećanjem doze rosuvastatina s 5 na 10 mg ili s 10 na 20 mg (n=440). Prikupljeni podaci su pokazali da je ezetimib koji je dodan uz stabilni rosuvastatin 5 mg ili 10 mg smanjio LDL kolesterol za 21%. Nasuprot tome, udvostručenje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg smanjio je LDL kolesterol za 5,7% (razlika između skupina 15,2%, p <0,001). Individualno, ezetimib je zajedno s 5 mg rosuvastatina smanjio LDL kolesterol više nego 10 mg rosuvastatina (razlika 12,3%,

$p < 0,001$ ) i ezetimib je zajedno s 10 mg rosuvastatina smanjio LDL kolesterol više nego 20 mg rosuvastatina (razlika 17,5%,  $p < 0,001$ ).

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana je osmišljeno kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina 40 mg samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom 10 mg u bolesnika koji imaju visok rizik za razvoj koronarne bolesti srca ( $n=469$ ). Značajno veći broj bolesnika koji primao je rosuvastatin/ezetimib nego rosuvastatin samostalno postigao je ciljnu vrijednost LDL kolesterola prema smjernicama ATP III ( $< 100$  mg/dl, 94,0% u usporedbi sa 79,1%,  $p < 0,001$ ). Rosuvastatin 40 mg je bio učinkovit u poboljšanju aterogenog lipidnog profila u populaciji s visokim rizikom.

U randomiziranom, otvorenom, ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, ispitivana je razina smanjenja LDL u svakoj liječenoj skupini (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg). Smanjenje od početne vrijednosti uz kombinaciju s niskom dozom rosuvastatina je 59,7%, što je značajno više u odnosu na kombinaciju s niskom dozom simvastatina, 55,2% ( $p < 0,05$ ). Liječenje s kombinacijom visokih doza rosuvastatina smanjio je LDL kolesterol 63,5% u odnosu na smanjenje za 57,4% s kombinacijom visokih doza simvastatina ( $p < 0,001$ ).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži rosuvastatin te s referentnim lijekom koji sadrži ezetimib, u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### *Terapija rosuvastatinom i ezetimibom*

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba rezultirala je povećanjem 1,2 puta površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina u ispitanika s hiperkolesterolemijom. Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava.

#### *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. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za proteine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citokromom P450. U njegovu metabolizmu sudjeluje prvenstveno izoenzim CYP2C9, a u manjoj mjeri i izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6. Glavni identificirani metaboliti su N-dezmetil i metaboliti laktona. N-dezmetil 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 djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu.

Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens 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: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

#### Posebne skupine bolesnika

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

Rasa: Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) u ispitanika azijskog porijekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u usporedbi s pripadnicima bijele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ).

Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne 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 bolest bubrega ne utječe na koncentraciju rosuvastatina ili N-dezmetil metabolita u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega ( $CrCl < 30$  ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije N-dezmetil metabolita u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na hemodijalizi 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-Pughovoj klasifikaciji. Međutim, u dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji zabilježeno je barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji.

Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Pughovoj 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 rosuvastatin/ezetimiba.

Pedijatrijska populacija: Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili od 6-17 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 tijekom 2-godišnjeg razdoblja.

#### Ezetimib

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja najviša koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi ( $C_{max}$ ) postiže se unutar 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati.

Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje.

Istodobna primjena hrane (obroci bogati mastima ili bez njih) nije utjecala na oralnu bioraspodjivost ezetimiba. Ezetimib se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija: Na proteine ljudske plazme veže se 99,7% ezetimiba i 88 do 92% ezetimib-glukuronida.

Biotransformacija: Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) te se potom izlučuje putem žuči. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid glavni su derivati lijeka koji su detektirani u plazmi, koji čine približno 10-20%, odnosno 80-90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminiraju iz plazme, a dokazana je i značajna enterohepatička recirkulacija. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija: Nakon peroralne primjene <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. U razdoblju od 10 dana, oko 78% radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a oko 11% u mokraći. Nakon 48 sati, razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

#### Posebne populacije

Dob i spol: Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više kod starijih (≥65 godina) nego kod mlađih (18 do 45 godina). Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba. Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su malo više (približno 20 %) u žena nego u muškaraca. Smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil su usporedivi između muškaraca i žena liječenih ezetimibom.

Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

Oštećenje funkcije bubrega: Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega (n=8; srednja vrijednost klirensa kreatinina [CrCl] ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednja AUC ukupnog ezetimiba porasla je oko 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n=9). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Jedan naknadno uključen bolesnik u ovom ispitivanju (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući ciklosporin) je imao 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre: Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja AUC za ukupni ezetimib u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porasla je oko 1,7 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U 14-dnevnom ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9), srednja AUC ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj > 9), u tih se bolesnika ne preporučuje primjena rosuvastatina/ezetimiba (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba je slična kod djece ≥ 6 godina i kod odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi < 6 godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo s pedijatrijskim bolesnicima i adolescentima ograničeno je na bolesnike s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom (HoFH), obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (HeFH) ili sitosterolemijom.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U ispitivanjima istodobnog liječenja ezetimibom i statinima, uočeni toksični učinci mahom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih toksičnih učinaka bili su izraženiji od onih zamijećenih u primjeni statina u monoterapiji. To se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnom liječenju. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (približno 20 puta više od razine AUC za statine i 500 do 2000 puta više od razine AUC za aktivne metabolite).

Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod štakora. Kod skotnih zečica opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili istodobno s nekim od statina, nije pokazao genotoksični potencijal.

### Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba kod životinja nisu utvrdila postojanje ciljnih organa za toksične učinke. Kod pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna ( $\geq 0,03$  mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči žučnog mjehura porasla je za faktor od 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju s dozama do 300 mg/kg na dan kod pasa, nije opaženo povećanje incidencije kolelitijaze ili drugih hepatobilijarnih učinaka. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ne može se isključiti postojanje litogenog rizika povezanog s terapijskom primjenom ezetimiba.

Dugotrajni testovi karcinogenosti s ezetimibom bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora, niti se pokazao teratogenim kod štakora ili zečeva te nije utjecao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prošao placentnu barijeru kod skotnih štakorica i zečica koje su primale višekratne doze od 1000 mg/kg na dan. Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do embrioletalnih učinaka.

### Rosuvastatin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Specifični testovi za učinke na hERG nisu se ocjenjivali. Nuspojave koje nisu opažene u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti bile su sljedeće: u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa kod primjene viših doza. U štakora je primijećena reproduktivna toksičnost, u smislu manje veličine legla te manje tjelesne težine i preživljenja mladunaca kod primjene doza toksičnih za majku, kojima se postizala sistemska izloženost nekoliko puta veća od terapijske izloženosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
celuloza, mikrokristalična  
krospovidon, vrsta A  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev laurilsulfat  
povidon K 30  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

30 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Pakiranje sa 30 tableta u blisteru (PA/Al/PVC/Al).  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.  
Hafnerstrasse 211, 8054 Graz  
Austrija  
e-pošta: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-298774075

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24.04.2024.  
Datum obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-