

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ezotera 40 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 156,1 mg laktoze u obliku laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele do gotovo bijele, eliptične, konkavne, neobložene tablete, dimenzija 12,50 mm x 5,90 mm, s utisnutim „E6“ na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Ezotera je indicirana kao dodatak dijete kod liječenja primarne hiperkolesterolemije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Ezotera je indicirana za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobnom primjenom obje djelatne tvari u istim dozama kao u kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnik mora provoditi prikladnu dijetu za sniženje lipida i ona se mora nastaviti tijekom liječenja Ezoterom.

Preporučena dnevna doza je jedna tableta odgovarajuće jačine.

Ezotera nije prikladna za početno liječenje. Uvođenje i prilagodba doze, ukoliko je potrebno, moraju se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi potrebna doza oba jedno-komponentna lijeka, moguć je prijelaz na njihovu fiksnu kombinaciju iste jačine.

Ezotera se smije uzeti najmanje 2 sata prije ili najmanje 4 sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost Ezotere 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.

Stariji bolesnici

Preporučena početna doza kod bolesnika starijih od 70 godina je 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Kombinacija nije prikladna za početno liječenje. Uvođenje ili prilagodba doze, ukoliko je potrebno, smije se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi odgovarajuća doza, moguć je prijelaz na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine.

Poremećaj funkcije bubrega

Prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. Preporučena početna doza rosuvastatina u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) iznosi 5 mg. Kombinacija nije prikladna za početno liječenje. Uvođenje ili prilagodba doze, ukoliko je potrebno, smije se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi odgovarajuća doza, moguć je prijelaz na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine. Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije.

Primjena rosuvastatina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Poremećaj funkcije jetre

Prilagodba doze u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (5 do 6 prema Child Pugh klasifikaciji) nije potrebna. Terapija Ezotromom nije preporučena u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre (> 9 prema Child Pugh klasifikaciji). Ezotera je kontraindicirana kod aktivne bolesti jetre (vidjeti dio 4.3.).

Rasa

Veća sistemska izloženost rosuvastatinu primijećena je u pripadnika mongoloidne rase (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u ovih bolesnika. Preporučena početna doza rosuvastatina u tih bolesnika iznosi 5 mg. Kombinacija nije prikladna za početno liječenje. Uvođenje ili prilagodba doze, ukoliko je potrebno, smije se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi odgovarajuća doza, moguć je prijelaz na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine.

Genetski polimorfizam

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

Predisponirajući čimbenici za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Kombinacija nije prikladna za početno liječenje. Uvođenje ili prilagodba doze, ukoliko je potrebno, smije se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi odgovarajuća doza, moguć je prijelaz na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine. Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u ovih bolesnika.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) povećan je kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati njegovu koncentraciju 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 Ezoterom. U situacijama neizbježne primjene navedenih lijekova s Ezoterom, potrebno je razmotriti koristi i rizike istodobne primjene, kao i prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5.).

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tabletu treba progutati cijelu, uz čašu vode.

Ezotera se primjenjuje jednom dnevno, uvijek u isto vrijeme, neovisno o obroku.

4.3. Kontraindikacije

Ezotera je kontraindicirana:

- kod preosjetljivosti na djelatne tvari (rosuvastatin, ezetimib) ili neku od pomoćnih tvari 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 (vidjeti dio 4.4.)
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere (vidjeti dio 4.6.)
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2.)
- u bolesnika koji istodobno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika s miopatijom (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika na istodobnoj terapiji ciklosporinom (vidjeti dio 4.5.)

Doza od 40 mg rosuvastatina 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
- azijska etnička/rasna pripadnost
- istodobnu primjenu fibrata (vidjeti dijelove 4,4 , 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i rijetko rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali rosuvastatin u bilo kojoj dozi, osobito u dozi višoj 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.

Tijekom postmarketinškog praćenja ezetimiba prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize, većinom u bolesnika koji su istodobno uzimali statine. Međutim, vrlo rijetko prijavljeni su slučajevi rabdomiolize u monoterapiji ezetimibom ili u terapijama gdje se ezetimib istodobno primjenjuje s drugim lijekovima koji povisuju rizik od rabdomiolize. Ukoliko se zbog mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona

potvrđena razinom kreatinin kinaze, bolesniku je potrebno prekinuti terapiju ezetimibom, statinom te bilo kojom kombinacijom istodobno primjenjivanih lijekova za čiju je primjenu poznata povezanost s povišenim rizikom od rabdomiolize. Potrebno je uputiti bolesnike koji započinju terapiju da odmah prijave bol, slabost ili osjetljivost u mišićima (vidjeti dio 4.8.).

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne smije se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, budući da bi to moglo otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti), mjerenje treba ponoviti za 5-7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti CK > 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije početka terapije

Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati. Doza od 40 mg rosuvastatina kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu (vidjeti 4.3).

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba uputiti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje je potrebno obustaviti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena manje od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko prijavljeni su slučajevi imunološko posredovane nekrotizirajuće miopatije tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenom serumskom razinom kreatin kinaze koja se ne povlači unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza povećanih učinaka na skeletne mišiće u malom broju bolesnika na istodobnoj terapiji rosuvastatinom i nekim drugim lijekom. 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 primjenjuje istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je pažljivo ocijeniti korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata, u odnosu na potencijalne rizike tih kombinacija. Istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg i fibrata je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 4.8). Stoga, istodobna prijena fibrata i Ezotere u dozi od 40 mg/10 mg je kontraindicirana.

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

Miastenija gravis, okularna miastenija

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 Ezotera potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Učinci na funkciju jetre

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina primijećeno je povećanje vrijednosti

transaminaza u bolesnika (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]). Preporučeno je napraviti pretrage jetrenih funkcija 3 mjeseca nakon uvođenja terapije rosuvastatinom. Ukoliko su vrijednosti serumskih transaminaza tri ili više puta više od GGN, treba se ukinuti terapija rosuvastatinom.

Stopa prijavljivanja ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri primjeni doze od 40 mg rosuvastatina.

U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se primjena lijeka, s obzirom da u tih bolesnika učinci povećane izloženosti ezetimibu nisu poznati.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom izazvanom hipotireozom ili nefrotskim sindromom potrebno je liječiti osnovnu bolest prije liječenja rosuvastatinom.

Učinci na funkciju bubrega

Uglavnom tubularna proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, primijećena je u bolesnika koji su primali visoke 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.). Stopa prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika liječenih dozom od 40 mg potrebno je razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Fusidatna kiselina

Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve s fatalnim ishodom) u bolesnika na istodobnoj terapiji fusidatnom kiselinom i statinima.

Statini, uključujući rosuvastatin, se ne smiju primjenjivati istodobno i do 7 dana nakon prekida liječenja sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline. Ukoliko se liječenje fusidatnom kiselinom smatra nužnim, potrebno je privremeno obustaviti terapiju statinima.

Liječenje statinom može se ponovno uvesti 7 dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline.

U posebnim slučajevima u kojima je potrebna produljena terapija fusidatnom kiselinom, npr. kod ozbiljnih infekcija, potreba za istodobnom primjenom statina i fusidatne kiseline treba se razmotriti u svakom pojedinom slučaju uz pomno medicinsko promatranje (vidjeti dio 4.5.).

Rasa

Farmakokinetičke studije rosuvastatina pokazale su povećanu izloženost pripadnika mongoloidne rase u usporedbi s pripadnicima kavkaske rase (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Inhibitori proteaze

Primijećena je povećana izloženost rosuvastatinu u osoba koje su uz rosuvastatin koristile i različite inhibitore proteaze u kombinaciji s ritonaviro. U bolesnika zaraženih virusom HIV-a koji primaju inhibitore proteaze potrebno je razmotriti korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina, odnosno moguće povišenje njegove plazmatske koncentracije kod uvođenja i povećanja doze. Istodobna primjena ovog lijeka s određenim inhibitorima proteaze se ne preporučuje ukoliko se doza ne prilagodi (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.).

Intersticijska bolest pluća

Kod korištenja nekih statina prijavljeni su iznimni slučajevi pojave intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajne terapije. Bolest se može očitovati dispnejom, neproduktivnim kašljem i pogoršanjem općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Terapiju statinima potrebno je prekinuti ukoliko se pojavi sumnja da se u bolesnika razvila intersticijska bolest pluća.

Diabetes mellitus

Postoje dokazi koji upućuju da lijekovi iz grupe statina mogu povisiti razinu glukoze u krvi, a u nekih bolesnika s rizikom od budućeg razvoja dijabetesa mogu uzrokovati razinu hiperglikemije koju je potrebno liječiti kao dijabetes. Međutim, korist od smanjena vaskularnog rizika terapijom statinima

nadmašuje rizik, stoga se rizik ne treba uzeti kao razlog prekida terapije statinima. Sukladno nacionalnim smjernicama, potrebno je biokemijski i klinički pratiti bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze na tašte između 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija).

U ispitivanju JUPITER ukupna učestalost prijave diabetes mellitusa iznosila je 2,8% u grupi na terapiji rosuvastatinom te 2,3% u placebo grupi, većinom u bolesnika s vrijednostima glukoze natašte između 5,6 i 6,9 mmol/L.

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 Ezoterom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene ezetimiba i fibrata nisu utvrđene. Ukoliko se sumnja na pojavu kolelitijaze u bolesnika na terapiji ezetimibom i fenofibratom, neophodno je učiniti pretrage žučnog mjehura i prekinuti terapiju (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Antikoagulansi

Ukoliko se Ezotera dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je prikladno nadzirati INR (International Normalised Ratio) (vidjeti dio 4.5.).

Bolesti jetre i konzumacija alkohola

Rosuvastatin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju velike količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Pomoćne tvari lijeka

Ezotera tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, 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

Istodobna primjena je kontraindicirana

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti AUC (engl. *area under the curve*, površina ispod krivulje) rosuvastatina bile su prosječno sedam puta veće nego u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena nije utjecala na plazmatske koncentracije ciklosporina.

Istodobna primjena Ezotere sa ciklosporinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena se ne preporučuje

Inhibitori proteaze

Iako mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze i rosuvastatina može značajno povisiti izloženost rosuvastatinu (vidjeti tablicu u dijelu 4.5.). Istodobna primjena rosuvastatina i nekih inhibitora proteaze može se pažljivo razmotriti uz prilagodbu doze rosuvastatina zbog očekivanog porasta izloženosti (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i tablicu u dijelu 4.5.).

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 tablicu u dijelu 4.5.).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje razine lipida

Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultiralo je dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija rosuvastatina, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, međutim moguća je farmakodinamička interakcija. Fenofibrat i ostali fibrati povisuju rizik od miopatije kada se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno iz razloga što i sami mogu uzrokovati miopatiju. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg s fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

Istodobna primjena ezetimiba s fenofibratom umjereno povisuje ukupnu koncentraciju ezetimiba (približno 1,5 do 1,7 puta). Liječnici trebaju biti svjesni mogućeg rizika kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura u bolesnika koju istodobno primaju fenofibrat i ezetimib (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ukoliko se sumnja na pojavu kolelitijaze u bolesnika na terapiji ezetimibom i fenofibratom, neophodno je učiniti pretrage žučnog mjehura i prekinuti terapiju (vidjeti dio 4.8.). Istodobna primjena ezetimiba s drugim fibratima nije ispitivana. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što može dovesti do kolelitijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je ponekad povisio kolesterol u žuči iz žučnog mjehura, ali ne kod svih vrsta (vidjeti dio 5.3.). Litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

Fusidatna kiselina

Moguće je povećanje rizika za razvoj miopatije uključujući rabdomiolizu, u bolesnika na sistemskoj terapiji fusidatnom kiselinom i statinima. Mehanizam ove interakcije (farmakodinamski, farmakokinetički, kombinirani) nije poznat. Bilo je prijava rabdomiolize (uključujući sa smrtnim ishodom) u bolesnika na ovoj kombinaciji.

Ukoliko je sistemska terapija fusidatnom kiselinom nužna, tijekom liječenja fusidatnom kiselinom potrebno je obustaviti liječenje rosuvastatinom. Vidjeti dio 4.4.

Ostale interakcije

Antacidi

Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultirala je smanjenjem 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 ispitivala.

Iako je istodobna primjena antacida smanjila brzinu apsorpcije ezetimiba, to nije utjecalo na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Eritromicin

Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira smanjivanjem AUC_{0-t} rosuvastatina za 20% i smanjivanjem C_{max} rosuvastatina za 30%. Moguć uzrok ove interakcije je povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450

Rezultati in vitro i in vivo studija pokazali su da rosuvastatin nije niti 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 pretkliničkim ispitivanjima pokazano je kako ezetimib ne inducira enzime za metabolizam lijekova citokroma P450. Nisu uočene 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.

Antagonisti vitamina K

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

U ispitivanju u 12 zdravih odraslih muškaraca, istodobna primjena ezetimiba (10 mg dnevno) i varfarina nije utjecala na bioraspoloživost varfarina niti na protrombinsko vrijeme. Međutim, u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povećanja INR-a kada je ezetimib dodan postojećoj terapiji varfarina ili fluindiona. Ukoliko se ezetimib dodaje varfarinu, nekom drugom kumarinskom antikoagulanu ili fluindionu, INR je potrebno pažljivo motriti (vidjeti dio 4.4.).

Oralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Istodobna primjena rosuvastatina i hormonskog oralnog kontraceptiva rezultirala je povećanjem vrijednosti AUC etinilestradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje sistemske izloženosti 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, stoga se sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene koje su primale ovu kombinaciju dobro su je podnosile.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, ezetimib nije pokazao učinak na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

Kolestiramin

Istodobna primjena sa kolestiraminom smanjila je srednju površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodavanjem ezetimiba kolestiraminu može umanjiti dodatno smanjenje LDL- kolesterola. Vidjeti dio 4.2.

Statini

Nisu uočene značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib dodan u terapiju s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Tikagrelor

Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom

istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

Ostali lijekovi

Sukladno podacima dobivenim u specifičnim ispitivanjima interakcija, ne očekuju se klinički značajne interakcije između rosuvastatina i digoksina.

U kliničkim ispitivanjima interakcija istodobne primjene, ezetimib nije imao utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Istodobna primjena cimetidina i ezetimiba nije imala učinka na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti priloženu tablicu):

Potrebno je prilagoditi dozu rosuvastatina kada je nužno istodobno primijeniti rosuvastatin i druge lijekove za koje je poznato da povećavaju izloženost rosuvastatinu. Početna doza rosuvastatina kod očekivanog povećanja izloženosti (AUC) dva ili više puta iznosi 5 mg jednom dnevno. Maksimalna dnevna doza se mora prilagoditi na način da očekivana izloženost rosuvastatinu ne premašuje onu postignutu primjenom 40 mg rosuvastatina bez lijekova s kojima stupa u interakcije, primjerice, doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje izloženosti od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavira i ritonavira (povećanje izloženosti od 3,1 puta).

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

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno 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 ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/ dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 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 ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta ↑

Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna 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, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarín 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

*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 “↑”, bez promjene kao “↔”, a sniženje kao “↓”.

**Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer.

OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Kombinacija nije prikladna za početnu terapiju. Uvođenje terapije i prilagodba doze, ukoliko potrebna, smiju se provoditi isključivo s pojedinačnim komponentama. Nakon što se utvrdi odgovarajuća doza, moguće je prijelaz na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Ezotera je kontraindicirana tijekom trudnoće i dojenja. Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Rosuvastatin

Budući da su kolesterol i ostali produkti biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje rosuvastatinom. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Ako bolesnica zatrudni tijekom terapije rosuvastatinom, liječenje je potrebno odmah prekinuti.

Ezetimib

Nisu dostupni klinički podaci o uporabi ezetimiba u trudnoći. Ispitivanja primjene ezetimiba u monoterapiji kod životinja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, porod ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Rosuvastatin

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u mlijeko u ljudi.

Ezetimib

Ispitivanja su pokazala da se ezetimib izlučuje u mlijeko štakora. Nije poznato da li se ezetimib izlučuje u mlijeko u ljudi.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učinku primjene ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije pokazao utjecaj na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ezotera nema nikakav ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina i/ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, tijekom vožnje ili rada sa strojevima potrebno je obratiti pozornost na omaglicu koja se može javiti za vrijeme terapije.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom su u pravilu bile blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz ispitivanja zbog nuspojava.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana, 2396 bolesnika uzimalo je ezetimib 10 mg jednom dnevno kao monoterapiju, 11 308 bolesnika uzimalo je ezetimib u kombinaciji sa statinom, a 185 u kombinaciji s fenofibratom. Ukupna učestalost nuspojava bila je slična između skupine koja je primala ezetimib i skupine koja je primala placebo. Također, učestalost nuspojavama uzrokovanoj prekida terapije bio je sličan između skupine koja je primala ezetimib i skupine koja je primala placebo.

Sukladno postojećim podacima, 1200 bolesnika je u sklopu kliničkih ispitivanja istodobno koristilo rosuvastatin i ezetimib. Najčešće prijavljene nuspojave u publiciranoj literaturi koje se vežu uz kombiniranu terapiju rosuvastatina s ezetimibom u bolesnika s hiperkolesterolemijom su povišene jetrene transaminaze, gastrointestinalne tegobe i bol u mišićima. To su poznate nuspojave ovih djelatnih tvari. Ipak, ne može se isključiti potencijalna farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava navedena je u tablici na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $<1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			trombocitopenija ²		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem ²		
<i>Poremećaji</i>	diabetes				

<i>endokrinog sustava</i>	mellitus ^{1,2}				
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		zmanjeni apetit ³			
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>					depresija ⁵
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja ^{2,4} ; omaglica ²	parestezija ⁴		polineuropatija ² ; gubitak pamćenja ²	periferna neuropatija ² ; poremećaji sna (uključujući nesanicu i noćne more) ² , miastenija gravis
<i>Poremećaji oka</i>					okularna miastenija
<i>Krvnožilni poremećaji</i>		navale vrućine ³ ; hipertenzija ³			
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		kašalj ³			dispneja ^{2,5}
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija ² ; mučnina ² ; bol u abdomenu ^{2,3} ; dijareja ³ ; nadutost ³	dispepsija ³ ; gastroezofagealna refluksna bolest ³ ; mučnina ³ ; suha usta ⁴ , gastritis	pankreatitis ²		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				žutica ² ; hepatitis ²	kolelitijaza ⁵ ; kolecistitis ⁵
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		pruritis ^{2,4} ; osip ^{2,4} ; urtikarija ^{2,4}			Stevens-Johnsonov sindrom ² ; multiformni eritem ⁵ ; Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mialgija ^{2,4}	artalgija ³ ; grčevi u mišićima ³ ; bolovi u vratu ³ ; bolovi u leđima ⁴ ; slabost mišića ⁴ ; bol u udovima ⁴	miopatija (uključujući miozitis) ² ; rabdomioliza ² sindrom nalik lupusu, ruptura mišića		imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² ; poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom ²
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				hematurija ²	
<i>Poremećaji</i>				ginekomastija ²	

<i>reproduktivnog sustava i dojki</i>					
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija ² ; umor ³	bol u prsištu ³ ; bol ³ ; astenija ⁴ ; periferni edem ⁴			edem ² ; astenija ⁵
<i>Pretrage</i>	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ⁴	povišene vrijednosti kreatin kinaze, povišene vrijednosti γ -glutamyl transferaze ³ , abnormalne vrijednosti jetrenih testova ³			

¹ Učestalost ovisi o prisustvu ili odsustvu rizičnih faktora (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI ≥ 30 kg/m², povišene vrijednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.

² Profil nuspojava za rosuvastatin, dobiven na temelju podataka iz kliničkih studija i opsežnim post-marketinškim iskustvom.

³ Ezetimib u monoterapiji. Nuspojave su uočene u bolesnika na terapiji ezetimibom (N=2396) u većoj učestalosti od ispitanika na terapiji placebo (N=1159).

⁴ Ezetimib u kombinaciji sa statinom. Nuspojave su uočene u bolesnika na istodobnoj terapiji ezetimibom i statinom (N=11308) i u većoj učestalosti od statina primijenjenog samog (N=9361).

⁵ Nuspojave kod primjene ezetimiba prijavljene nakon puštanja lijeka u promet. S obzirom da su ove nuspojave prijavljene spontano nije poznata njihova točna učestalost, niti se ona može procijeniti.

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost nuspojava ovisna je o primijenjenoj dozi.

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija otkrivena indikatorskom trakicom i uglavnom tubularnog podrijetla, primijećena je u bolesnika koji su bili na terapiji rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od negativnog ili u tragovima do ++ ili više, primijećene su u < 1 % bolesnika tijekom liječenja s 10-20 mg te u približno 3% bolesnika koji su uzimali 40 mg. Manji porast vrijednosti proteina u urinu od negativnog do pozitivnog (+) zabilježen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija se smanjuje ili nestaje spontano tijekom daljnjeg liječenja. Obradom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon što je lijek stavljen u promet nije dokazana povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti. Hematurija je opažena u bolesnika na rosuvastatinu i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost pojave je niska.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija (uključujući miozitis) te rijetko rhabdomioliza sa ili bez akutne insuficijencije bubrega, zabilježeni su u bolesnika tijekom liječenja rosuvastatinom u svim dozama, a posebice u dozama > 20 mg.

Uočeno je o dozi ovisno povećanje kreatin kinaze (CK) u bolesnika na rosuvastatinu, u većini slučajeva blago, asimptomatsko i prolazno. Ako je razina CK porasla > 5 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti, liječenje rosuvastatinom treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

Utjecaj na funkciju jetre

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, povećanje transaminaza ovisno o dozi, zabilježeno je u manjeg broja bolesnika na rosuvastatinu. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće nuspojave povezuju se s nekim od statina

- Seksualna disfunkcija

- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, pogotovo kod dugotrajne terapije (vidjeti do 4.4.)

Učestalost prijava rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih i jetrenih poremećaja (koji se većinom odnose na povišenje vrijednosti jetrenih transaminaza) je viša pri primjeni doze rosuvastatina od 40 mg.

Laboratorijske vrijednosti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene ezetimiba kao monoterapije, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad GGN) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5%) i placebo (0,3%). U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su istodobno koristili i ezetimib i statin bila je 1,3%, a u bolesnika koji su koristili samo statin 0,4%. Ova povišenja su uglavnom bila asimptomatska i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi pale na početne vrijednosti nakon prekida terapije ili nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4.).

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su vrijednosti CPK > 10 puta veće od gornje granice normale u 4 od 1674 (0,2%) bolesnika na terapiji ezetimibom, u 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin te u 4 od 929 (0,4%) bolesnika koji su primali samo statin. Nije zabilježen porast učestalosti miopatije ili rabdomiolize povezan s primjenom ezetimiba u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili sam statin) (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Nisu utvrđene sigurnost primjene niti djelotvornost Ezotere u djece mlađe od 18 godina (vidjeti dio 4.2.).

Rosuvastatin

Porast kreatin kinaze na > 10 puta veće vrijednosti od gornje granice referentne vrijednosti i simptomi mišićnog podrijetla koji se javljaju za vrijeme vježbanja ili pojačanog fizičkog napora, češće su zabilježeni tijekom 52-tjednog kliničkog ispitivanja u djece i adolescenata u usporedbi s odraslima. U ostalim stavkama sigurnosni profil rosuvastatina u djece i adolescenata sličan je sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika.

Ezetimib

Pedijatrijski bolesnici (6 do 17 godina)

U studiji u koju su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (starosti od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom ili hiperkolesterolemijom drugog uzroka (n=138) primijećen je porast ALT-a i/ili AST-a (više od tri puta veća vrijednost od gornje granice normale) u 1,1% bolesnika (1 bolesnik) iz skupine koja je bila na terapiji ezetimibom usporedno s 0% u placebo skupini. Nije bilo slučajeva povišenja CPK-a (≥ 10 puta veće od GGN). Slučajevi miopatije nisu prijavljeni.

U drugom ispitivanju koje je uključivalo adolescente (10 do 17 godina starosti) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (n=248), povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a (≥ 3 puta veće vrijednosti od GGN) primijećene su u 3% ispitanika (4 bolesnika) u skupini na kombiniranoj terapiji ezetimiba i simvastatina, odnosno 2% (2 bolesnika) ispitanika u skupini monoterapije simvastatinom. Povećanje vrijednosti CPK (≥ 10 puta od GGN) primijećeno je u 2% ispitanika (2 bolesnika) u skupini na kombiniranoj terapiji, odnosno u 0% ispitanika na monoterapiji simvastatinom. Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

4.9. Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju rosuvastatinom. Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja rosuvastatinom, već se prema potrebi mogu uvesti potporne mjere. Potreban je nadzor funkcije jetre i vrijednosti kreatin kinaze.

Klinička ispitivanja primjene ezetimiba u dozi od 50 mg/dan u 15 zdravih ispitanika tokom 14 dana te u dozi od 40 mg/dan u 18 bolesnika sa primarnom hiperkolesterolemijom tijekom 56 dana, pokazala su dobru podnošljivost ezetimiba.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom, no većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne.

U slučaju predoziranja po potrebi se poduzimaju simptomatske i suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide; Inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim hipolipemicima, ATK oznaka: C10BA06

Rosuvastatin

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je neselektivni 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 povisuje broj LDL receptora na površini stanica jetre, povećavajući time unos i katabolizam LDL-a te inhibira jetrenu sintezu VLDL-a, smanjujući time ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin snižava povišene vrijednosti LDL-kolesterola (LDL-C), ukupnog kolesterola (ukupni C) i triglicerida (TG) te povisuje HDL-kolesterol (HDL-C). Također, dodatno smanjuje ApoB, neHDL kolesterol (nonHDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti tablicu niže). Rosuvastatin smanjuje omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb)

(prilagođena srednja promjena u % početnih vrijednosti)

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

Terapijski učinak ostvaruje se unutar tjedan dana od početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora na terapiju postiže se u dva tjedna. Maksimalni odgovor se najčešće postiže do četvrtog tjedna trajanja liječenja nakon čega se održava.

Ezetimib

Mehanizam djelovanja

Ezetimib spada u skupinu lijekova koji snižavaju lipide tako što selektivno inhibiraju intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan i njegov se mehanizam djelovanja razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvestriraju žučne kiseline [smole], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za intestinalni unos kolesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže uz četkastu membranu tankog crijeva i sprječava apsorpciju kolesterola što smanjuje unos intestinalnog kolesterola u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri; ova dva različita mehanizma zajedno omogućuju komplementarnu redukciju kolesterola. Ezetimib je u ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom smanjio intestinalnu apsorpciju kolesterola u 2 tjedna za 54% u odnosu na placebo.

Farmakodinamički učinci

Više kliničkih ispitivanja provedeno je kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije intestinalnog kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [¹⁴C]-kolesterola bez učinka na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili u masti topljivih vitamina A i D.

Epidemiološke studije pokazale su kako su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet proporcionalni razini ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola te obrnuto proporcionalni razini HDL-kolesterola. Korištenje ezetimiba i statina istodobno učinkovito smanjuje rizik kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti srca i anamnezom AKS događaja (akutni koronarni sindrom).

Istodobna primjena rosuvastatina i ezetimiba

Klinička djelotvornost

Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje paralelnih skupina u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom u trajanju od 6 tjedana ispitalo je sigurnost primjene i učinkovitost dodatka ezetimiba (10 mg) stabilnoj terapiji rosuvastatinom u usporedbi s učinkom povišenja doze rosuvastatina s 5 na 10 mg ili s 10 na 20 mg (n=440). Dobiveni podaci pokazali su kako je dodatak ezetimiba stabilnoj terapiji od 5 ili 10 mg rosuvastatina smanjio LDL-kolesterol za 21%. S druge strane, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg smanjilo je LDL-kolesterol za 5,7% (razlika između skupina iznosila je 15,2%, p < 0,001). Pojedinačno, ezetimib s rosuvastatinom 5 mg smanjio je LDL-kolesterol više od rosuvastatina u dozi od 10 mg (razlika 12,3%, p < 0,001), a ezetimib s rosuvastatinom 10 mg smanjio je LDL-kolesterol više od rosuvastatina u dozi od 20 mg (razlika 17,5%, p < 0,001).

Jedno randomizirano ispitivanje (EXPLORER) u trajanju od 6 tjedana osmišljeno je kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost rosuvastatina od 40 mg zasebno ili u kombinaciji s ezetimibom od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). Značajno više bolesnika koji su primali rosuvastatin/ezetimib nego sam rosuvastatin postiglo je cilj za ATP III LDL kolesterol (<100 mg/dl, 94,0% naspram 79,1%, p < 0,001). Rosuvastatin 40 mg bio je učinkovit u poboljšanju profila aterogenih lipida u ovoj populaciji visokog rizika.

Randomizirano, otvoreno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana ispitalo je učinak više doza rosuvastatina (10 mg ili 20 mg) i simvastatina (40 mg ili 80 mg) u kombinaciji s dozom od 10 mg ezetimiba na redukciju LDL-kolesterola. U grupi koja je primala kombinaciju s 20 mg rosuvastatina smanjenje LDL-kolesterola u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 59,7%, što je bilo značajno učinkovitije od kombinacije s 40 mg simvastatina, 55,2% (p < 0,05). Liječenje kombinacijom s 20 mg rosuvastatina dovelo je do sniženja LDL-kolesterola za 62,5% dok je kombinacija s 80 mg simvastatina dovela do sniženja od 57,4% (p <

0,001).

Klinička sigurnost

U smislu nuspojava, ne može se isključiti farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijekova rosuvastatin i ezetimib u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji povišenih vrijednosti kolesterola (vidjeti dio 4.2. za informacije o liječenju pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Rosuvastatin i ezetimib kao kombinirana terapija

Kombinirana primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba u bolesnika s hiperkolesterolemijom dovela je do porasta AUC rosuvastatina od 1,2 puta u odnosu na samostalnu primjenu 10 mg rosuvastatina.

Rosuvastatin

Apsorpcija

Vršne plazmatske koncentracije rosuvastatina postižu se približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

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

Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). *In vitro* studije metabolizma na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam putem citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. Aktivnost N-desmetila je približno 50% manja od aktivnosti rosuvastatina, dok se laktone smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% primijenjene doze rosuvastatina izluči se nepromijenjeno fecesom (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje urinom. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s povećanjem doze. Geometrijski srednji klirens plazme iznosi otprilike 50 L/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, membranski prijenosnik OATP-C uključen je u ulazak rosuvastatina u jetrene stanice. Taj prijenosnik je važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu proporcionalna je primijenjenoj dozi. Višednevno doziranje ne mijenja farmakokinetičke parametre.

Posebne populacije

Dob i spol

Dob i spol nisu pokazali učinak na farmakokinetiku rosuvastatina u odraslih. Izloženost rosuvastatinu u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je slična ili niža izloženosti

odraslih bolesnika s dislipidemijom (vidjeti niže „*Pedijatrijska populacija*“).

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i vršne koncentracije (C_{\max}) rosuvastatina u krvi pripadnika mongoloidne rase (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) u odnosu na pripadnike kavkaskе rase. Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana AUC i C_{\max} . Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika kavkaskе i negroidne rase.

Poremećaj funkcije bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem renalne insuficijencije uočeno je kako blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. Pokazano je trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u plazmi u ispitanika s teškom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Poremećaj funkcije jetre

U studiji koja je uključivala bolesnike s različitim stupnjem jetrene insuficijencije nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti 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 sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genetski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika s polimorfizmom 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 bolesnicima za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Dvije farmakokinetičke studije koje su uključile pedijatrijske bolesnike s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom od 10 do 17 godina te od 6 do 17 godina (ukupno 214 bolesnika), pokazale su kako je izloženost rosuvastatinu (u obliku tableta) slična ili niža od izloženosti rosuvastatinu u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom dvogodišnjeg razdoblja.

Ezetimib

Apsorpcija

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

Istodobna primjena s hranom (bez obzira na sadržaj masnoća u obroku) nije pokazala učinak na peroralnu

bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može uzeti s hranom ili bez nje.

Distribucija

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

Biotransformacija

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija II faze) nakon čega slijedi ekskrecija u žuč. U svih promatраних vrsta zabilježen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcije I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su glavni derivati lijeka detektirani u plazmi te čine približno 10-20%, odnosno 80-90% ukupnog lijeka u plazmi. Ezetimib kao i ezetimib-glukuronid sporo se eliminiraju iz plazme zbog značajne enterohepatičke recirkulacije. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [¹⁴C]-ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tijekom perioda sakupljanja od 10 dana približno 78% radioaktivnosti detektirano je u fecesu, odnosno 11% u urinu. Nakon 48 sati radioaktivnost u plazmi više nije bila mjerljiva.

Posebne populacije

Dob i spol

Plazmatske koncentracije ukupnog ezetimiba su oko dva puta veće u starijima (≥ 65 godina) nego li u mladima (18 do 45 godina). Učinkovitost u snižavanju LDL kolesterola i sigurnosni profil su slični u starijih i mlađih bolesnika na terapiji ezetimibom, stoga u starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze. Plazmatske koncentracije ukupnog ezetimiba nakon primjene iste doze su nešto više (oko 20%) u žena nego li u muškaraca. Učinkovitost u snižavanju LDL kolesterola i sigurnosni profil su slični u žena i muškaraca na terapiji ezetimibom. Prilagodba doze s obzirom na spol nije potrebna.

Poremećaj funkcije bubrega

Nakon jednokratne doze od 10 mg ezetimiba u bolesnika s teškom renalnom insuficijencijom (n=8, srednji CrCl ≤ 30 ml/min/1.73m²), srednja AUC ukupnog ezetimiba povećana je približno 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike (n=9). Ovi rezultati nisu ocijenjeni klinički značajnima. Prilagodba u kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna.

Dodatni bolesnik uključen u studiju (bolesnik sa presađenim bubregom na višestrukoj medikamentoznoj terapiji koja je uključivala ciklosporin) pokazao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Poremećaj funkcije jetre

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja AUC za ukupni ezetimib je bila približno 1,7 puta veća u bolesnika s blagom hepatičkom insuficijencijom (5-6 bodova po Child Pugh-ovoj klasifikaciji) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (7-9 bodova po Child Pugh-ovoj klasifikaciji), srednja AUC za ukupni ezetimib porasla je približno 4 puta 1. i 4. dan u odnosu na zdrave ispitanike. Prilagodba doze u bolesnika s blagom hepatičkom insuficijencijom nije potrebna. S obzirom da u bolesnika s umjerenom ili teškom hepatičkom insuficijencijom (više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji) učinci povišene izloženosti ezetimibu nisu poznati, ezetimib se u takvih bolesnika ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba slična je u djece ≥ 6 godina i odraslih. Nisu dostupni podaci za farmakokinetiku ezetimiba u djece < 6 godina. Kliničko iskustvo s pedijatrijskim bolesnicima i adolescentima uključuje bolesnike s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, heterozigotnom

obiteljskom hiperkolesterolemijom i sitosterolemijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kombinirane primjene statina i ezetimiba zabilježeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one tipično vezane uz primjenu statina. Neki od tih efekata bili su češće primijećeni nego li kod primjene statina u monoterapiji. Uzrok tome su farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kombinirane terapije. Takve interakcije nisu zabilježene u kliničkim studijama. Kod štakora je uočen razvoj miopatija tek nakon što su bili izloženi dozama višestruko većima od humanih terapijskih doza.

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom nije pokazao genotoksične učinke. Testovi dugoročne karcinogenosti ezetimiba bili su negativni. Kombinacija ezetimiba i statina nije pokazala teratogenost u štakora. U skotnih ženki kunića primijećen je mali broj skeletnih deformacija ploda (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjen broj kaudalnih kralježaka).

Rosuvastatin: Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. U studijama toksičnosti ponovljenih doza na štakorima uočene su histopatološke promjene jetre pri dozama sličnim onima u kliničkoj primjeni. Ove promjene nisu zabilježene u kliničkim studijama. Toksičan učinak na testise primijećen je kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna u štakora, a očitovala se u smanjenoj veličini legla i masi mladunčadi te njihovim smanjenim preživljavanjem pri dozama toksičnim za majku i sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib: Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu identificirala ciljne organe za toksične učinke. Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora, nije pokazao teratogene učinke na štakorima ili kunićima, niti je imao utjecaja na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib prelazi placentnu barijeru kod skotnih štakora i kunića kojima su davane višekratne doze od 1000 mg/kg/dan. Istodobna primjena ezetimiba i lovastatina imala je embrioletalne učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- Laktoza, hidrat
- Celuloza, mikrokristalična
- Krosponidon, tip A
- Karmelozanatrij, umrežena
- Povidon, tip K-30
- Magnezijev stearat
- Natrijev laurilsulfat

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. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PA/Al/PVC blisteru s Al folijom, u kutiji.

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

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-947486586

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/