

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Eprizet 10 mg/10 mg tablete

Eprizet 20 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eprizet 10 mg/10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku kalcijeve soli) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 238,39 mg laktoze hidrata i 0,243 mg natrija.

Eprizet 20 mg/10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku kalcijeve soli) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 228,29 mg laktoze hidrata i 0,243 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Eprizet 10 mg/10 mg tablete: bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna, neobložena tableta, s utisnutom oznakom E1 na jednoj strani i oznakom 1 na drugoj strani tablete. Dimenzije tablete su 15 mm x 7 mm.

Eprizet 20 mg/10 mg tablete: bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, neobložena tableta. Promjer tablete je 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Eprizet je indiciran kao dodatak dijeti u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom kao nadomjesna terapija kod odraslih bolesnika koji su adekvatno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima iste doze kao i fiksna kombinacija, ali u obliku zasebnih lijekova.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Eprizet je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao nadomjesna terapija u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su adekvatno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima iste doze kao i fiksna kombinacija, ali u obliku zasebnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Eprizet je indiciran kod odraslih bolesnika čija je hiperkolesterolemija adekvatno kontrolirana sa zasebno primijenjenim monokomponentnim lijekovima iste doze kao i preporučena kombinacija. Pacijent bi trebao biti na odgovarajućoj prehrani koja snižava lipide i treba nastaviti s ovom prehranom tijekom liječenja tabletama Eprizet.

Preporučena dnevna doza je jedna tableta određene jačine, a može se primijeniti s hranom ili bez nje.

Eprizet nije prikladan za početnu terapiju. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo monokomponentnim lijekovima, a nakon što se odrede odgovarajuće doze, može se prijeći na uzimanje fiksne kombinacije odgovarajuće jačine. Eprizet tablete nisu prikladne za liječenje bolesnika koji trebaju primati rosuvastatin u dozi od 40 mg.

Eprizet treba uzimati ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Eprizeta u djece u dobi mlađoj od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1. i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju

Starije osobe

Bolesnicima iznad 70 godina preporuča se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Kombinacija nije prikladna za početnu terapiju. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo monokomponentnim lijekovima, a nakon što se odrede odgovarajuće doze, može se prijeći na uzimanje fiksne kombinacije odgovarajuće jačine.

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega

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

U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporuča se početna doza od 5 mg Eprizeta. Fiksna kombinacija nije prikladna za početnu terapiju. Za početak liječenja ili prilagodbu doze koriste se monokomponentni lijekovi. Rosuvastatin u bilo kojoj dozi kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj 5-6) nije potrebno prilagođavati dozu. Ne preporučuje se liječenje lijekom Eprizet u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj 7 do 9) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj >9) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Eprizet je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatina uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg. Kombinacija fiksne doze nije prikladna za početnu terapiju. Za početak liječenja ili prilagodbu doze koriste se monokomponentni lijekovi.

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 kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju

Kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početnu terapiju. Za početak liječenja ili prilagodbu doze koriste se monokomponentni lijekovi.

Istodobno primijenjeni lijekovi

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

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Eprizet tablete se moraju uzimati jednom dnevno, u isto vrijeme, sa ili bez hrane. Tabletu treba progutati cijelu zajedno s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Eprizet je kontraindiciran:

- u bolesnika s 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.
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- u bolesnika s miopatijom.
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin, (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 mijalgija, miopatija i rijetko, rhabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito doze veće od 20 mg. Nakon stavljanja u promet ezetimiba bili su prijavljeni slučajevi miopatije i rhabdomiolize. Rhabdomioliza je, međutim, bila vrlo rijetko prijavljena u bolesnika koji su ezetimib uzimali kao monoterapiju ili kao dodatak ezetimiba drugim lijekovima za koje je poznato da povećavaju rizik od rhabdomiolize. Kod sumnje na miopatiju na temelju mišićnih simptoma ili ako je potvrđena vrijednostima kreatin kinaze, istodobna primjena ezetimiba, bilo kojeg statina i bilo kojeg lijeka za kojeg se zna da povećava rizik rhabdomiolize mora se odmah prekinuti. Sve bolesnike koji započinju liječenje treba upozoriti da odmah prijave bol, slabost ili osjetljivost u mišićima nepoznatog uzroka (vidjeti dio 4.8.).

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

Određivanje kreatin kinaze

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

Teške kožne reakcije

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 Eprizetom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Prije liječenja

Eprizet, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- narušena funkcija bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.2)
- istovremena uporaba fibrata.

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

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (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 snižena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji 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 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 neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline kao što je gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija Eprizeta i gemfibrozila se ne preporuča. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Eprizeta i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija.

Eprizet 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).

Učinci na jetrenu funkciju

U kontroliranim ispitivanjima u kojima su bolesnici istodobno liječeni ezetimibom i statinom zapažene su uzastopne povišene razine transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]).

Preporuča se 3 mjeseca nakon početka terapije rosuvastatinom, učiniti pretrage jetrene funkcije. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije Eprizetom.

Ne preporučuje se primjenjivati Eprizet u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre jer nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2).

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8).

Fusidatna kiselina

Rosuvastatin/ezetimib tablete ne smiju se primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u obliku za sistemsku primjenu ili unutar sedam dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da odmah potraži liječnički savjet ako primijeti neki od simptoma kao što su mišićna slabost, mišićna bol ili osjetljivost mišića.

Statine se ponovno može uvesti u terapiju 7 dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, gdje je potrebna produžena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom rosuvastatin/ezetimib tableta i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno i pod strogim medicinskim nadzorom.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost rosuvastatinu u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonaviro. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom Eprizeta 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, bez prilagodbe doze Eprizeta (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

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 se može očitovati kao: dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ukoliko se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinim 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. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER je 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.

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog s fibratima nije ustanovljena.

Ako u bolesnika koji uzima Eprizet i fenofibrat postoji sumnja na kolelitijazu, potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti liječenje (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ukoliko se Eprizet doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, treba odgovarajuće pratiti internacionalni normalizirani omjer, INR (engl. *International Normalized Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin: Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tableta Eprizet u djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena, stoga se njegova uporaba ne preporuča u ovoj dobnoj skupini.

Učinci na jetrenu funkciju i alkohol

Eprizet s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre.

Laktoza

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

Natrij

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

Kontraindikacije

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

Eprizet je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3).

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 povišila 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 funkcije bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao čak 12 puta višu izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine 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.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je 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). Kombinacija lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo monokomponentnim pripravcima, a nakon što se odrede odgovarajuće doze, može se prijeći na uzimanje fiksne kombinacije odgovarajuće jačine.

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena Eprizeta 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).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća.

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina), koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan, ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija.

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 u bolesnika koji uzima ezetimib i fenofibrat postoji sumnja na kolelitijazu potrebno je napraviti pretrage žučnog mjehura i prekinuti s liječenjem (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom umjereno je povišila koncentraciju ukupnog ezetimiba (oko 1,5 puta s fenofibratom odnosno 1,7 puta s gemfibrozilom). Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene ezetimiba i drugih fibrata. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U istraživanjima na životinjama ezetimib je ponekad povišio koncentraciju kolesterola u žuči žučnog mjehura, ali ne u svih ispitivanih vrsta (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za nastanak žučnih kamenaca pri primjeni terapijskih doza ezetimiba.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (neovisno radi li se o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ukoliko je potrebno liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu, liječenje rosuvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti i dio 4.4.**

Druge interakcije

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminijev i magnezijev hidroksid rezultira 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 ispitala.

Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinak na bioraspoloživost ezetimiba. Tako smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC_{0-t}) i 30%-tnim smanjivanjem vršne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

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

Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zapažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji 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 (eng. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povišenja vrijednosti internacionalnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika liječenih varfarinom ili fluindionom kojima je dodan ezetimib. Ukoliko se Eprizet doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulantom ili fluindionom, potrebno je osigurati odgovarajuće praćenje INR-a (vidjeti dio 4.4).

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize.

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istovremena primjena rosuvastatina i peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinilestradiola za 26% i norgestrela za 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog 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, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, ezetimib nije utjecao na farmakokinetiku peroralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

Kolestiramin: Istodobna primjena s kolestiraminom dovela je do pada srednje površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Doda li se kolestiraminu ezetimib, zbog ove interakcije može doći do slabijeg dodatnog smanjenja LDL-kolesterola (vidjeti dio 4.2.).

Ezetimib: Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba rezultira povećanjem AUC rosuvastatina od 1,2 puta u hiperkolesterolemičnih pojedinaca (vidjeti Tablica ispod). Ne mogu se isključiti farmakodinamičke interakcije, u smislu pojave nuspojava, između rosuvastatina i ezetimiba (vidjeti dio 4.4). Stoga se istovremenom primjenom ezetimiba i rosuvastatina može povećati rizik od nuspojava. Preporuča se adekvatno kliničko praćenje tih bolesnika.

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

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, istodobna primjena ezetimiba nije utjecala na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida, ili midazolama. Cimetidin, istodobno primijenjen u kombinaciji s ezetimibom nije utjecao na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu ispod): Kada se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno 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 atazanavir/ritonavir

(povećanje od 3,1 puta).

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

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosvastatina	Promjena AUC-a rosvastatina*
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Regorafenib 160 mg OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, jedna doza	2,8 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 ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glekaprevir 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 ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, jedna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarín 140 mg TID, 5 dana	10 mg, jedna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, jedna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, jedna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalín 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓

Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
----------------------------	--------------------	--------------

*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 “↔” 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 lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo monokomponentnim pripravcima, a nakon što se odrede odgovarajuće doze, može se prijeći na uzimanje fiksne kombinacije odgovarajuće jačine.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Eprizet je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Trudnoća

Rosuvastatin:

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi 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 uzimanja Eprizeta, liječenje odmah treba prekinuti.

Ezetimib:

Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba u vrijeme trudnoće.

Ispitivanja primjene ezetimiba u monoterapiji kod životinja nisu pokazala izravan ili neizravan štetni učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod, ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eprizet nema ili ima zanemarivi 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 na strojevima. Pri upravljanju vozilom ili strojem, treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana 2396 bolesnika je uzimalo jednu ezetimib tabletu od 10 mg jedanput na dan kao monoterapiju, 11 308 bolesnika u kombinaciji sa statinom i 185 bolesnika u kombinaciji s fenofibratom. Nuspojave su obično bile blage i prolazne naravi. Ukupna učestalost 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.

Prema dostupnim podacima, u kliničkim ispitivanjima 1200 bolesnika uzimalo je kombinaciju rosuvastatina i ezetimiba. Prema podacima objavljenim u literaturi, najčešće nuspojave vezane uz liječenje hiperkolesterolemije kombinacijom rosuvastatina i ezetimiba odnose se na povišene jetrene transaminaze, tegobe probavnog sustava i mišićnu bol. To su poznati neželjeni učinci ovih djelatnih tvari. No, ne mogu se isključiti farmakodinamičke interakcije, koja bi mogla dovesti do nuspojava, između rosuvastatina i ezetimiba (vidjeti dio 5.2).

Tablični prikaz nuspojava

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

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija ²		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem ²		
Endokrini poremećaji	Dijabetes mellitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen tek ³			
Psihijatrijski poremećaji					Depresija ^{2,5}
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^{2,4} , omaglica ²	Parestezija ⁴		Polineuropatija ² , gubitak pamćenja ²	Periferna neuropatija ² poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , miastenija gravis
Poremećaji oka					Okularna miastenija
Vaskularni poremećaji		Navala vrućine ³ ; hipertenzija ³			

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Kašalj ³			Dispneja ^{2,5}
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija ² , mučnina ² , bol u abdomenu ^{2,3} , proljev ³ , flatulencija ³	Dispepsija ³ , gastroezofagealna refluksna bolest ³ ; mučnina ³ , suha usta ⁴ ; gastritis ⁴	Pankreatitis ²		
Poremećaji jetre i žuči			Povišene vrijednosti jetrenih transaminaza ²	Žutica ² , hepatitis ²	Kolelitijaza ⁵ ; kolecistitis ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus ^{2,4} , osip ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			Stevens-Johnsonov sindrom ² , polimorfni eritem ⁵ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mialgija ^{2,4}	Artralgija ³ ; spazam mišića ³ ; bol u vratu ³ , bol u leđima ⁴ ; mišićna slabost ⁴ ; bolovi u udovima ⁴	Miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ² , sindrom sličan lupusu ² , ruptura mišića ²		Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom ²
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				Hematurija ²	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				Ginekomastija ²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija ² , umor ³	Bol u prsnoj koži ³ , bol ³ , astenija ⁴ ; periferni edem ⁴			
Pretrage	Povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ⁴	Povišena vrijednost CPK u krvi ³ ; povišena gama-glutamiltransferaza ³ ; abnormalnosti u nalazima pretraga funkcije jetre ³			

- 1 Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti) – za rosuvastatin.
- 2 Profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.
- 3 Ezetimib kao monoterapija. Nuspojave su češće bile primijećene u bolesnika koji su uzimali ezetimib (N=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (N=1159).
- 4 Istodobna primjena ezetimiba i statina. Nuspojave su češće bile primijećene u bolesnika koji su istodobno primali ezetimib sa statinom (N=11308) nego u skupini koja je primala samo statin (N=9361).
- 5 Dodatne nuspojave ezetimiba prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su ove nuspojave izvedene iz spontanijih prijava, nije poznata njihova stvarna učestalost, niti ju je moguće procijeniti.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod nekih statina:

- Seksualna disfunkcija
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4)

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

Učinci na bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u $<1\%$ bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano 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 pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

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

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), uzimanje lijeka 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 nuspojava i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu rosuvastatina od 40 mg.

Laboratorijski nalazi

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

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su 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).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Eprizeta u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena (vidjeti dio 5.1).

Rosuvastatin:

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze $>10\times$ iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

Ezetimib:

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

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

U posebnom ispitivanju koje je uključilo adolescente (u dobi od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom ($n=248$), povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) opažene su u 3% (4 bolesnika) bolesnika koji su primali ezetimib sa simvastatinom u odnosu na 2% (2 bolesnika) koji su primali samo simvastatin; 2% (2 bolesnika) odnosno 0% bolesnika u odgovarajućim skupinama imalo je povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta gornje granice normalne vrijednosti). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

Ova klinička ispitivanja nisu bila dizajnirana za uspoređivanje rijetkih nuspojava između ispitivanih skupina.

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 objavljenoj literaturi nema podataka o predoziranju rosuvastatinom.

Nema posebnoga načina liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom.

U kliničkim ispitivanjima u 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana ili u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg na dan tijekom ukupno 56 dana, ezetimib se općenito dobro podnosio. U životinja nije zapažen nikakav toksičan učinak, i to nakon jednokratne primjene oralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa, odnosno od 3000 mg/kg u pasa.

Prijavljeno je tek nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina ih nije bila povezana s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne naravi.

U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji modificiraju lipide; inhibitori HMG CoA reduktaze u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA06

Eprizet je hipolipemik koji selektivno inhibira intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola, kao i 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 (lipoproteina niske gustoće) te inhibira sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan s mehanizmom djelovanja koji se razlikuje od drugih lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], 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.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 1: 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	neHDL-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 za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Ezetimib

Ezetimib se veže na resice tankoga crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru. Statini pak smanjuju sintezu kolesterola u jetri, tako da zajedno različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednome kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u odnosu na placebo inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Napravljen je i niz pretkliničkih ispitivanja kako bi se ustanovila selektivnost ezetimiba u inhibiranju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola označenog radioaktivnim

izotopom ^{14}C , a da pritom nije utjecao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola, ili vitamina topljivih u masti A i D.

Istodobna primjena rosuvastatina i ezetimiba

Epidemiološka ispitivanja utvrdila su da kardiovaskularni pobol i smrtnost izravno ovise o razini ukupnog kolesterola i LDL kolesterola te da su obrnuto proporcionalni razini HDL kolesterola.. Primjena ezetimiba sa statinima učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti srca i AKS događajem u anamnezi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primarna hiperkolesterolemija

Randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjem paralelnih skupina u trajanju od 6 tjedana ispitivana je sigurnost i djelotvornost ezetimiba (10 mg) dodanog stabilnoj terapiji rosuvastatinom naspram titraciji rosuvastatina s 5 na 10 mg, odnosno s 10 na 20 mg (n=440). Skupni podaci pokazali su da je primjenom ezetimiba dodanog stabilnoj terapiji rosuvastatinom u dozi od 5 mg ili 10 mg došlo do smanjenja LDL-kolesterola od 21%. Nasuprot tome, udvostručenje doze rosuvastatina na 10 mg odnosno 20 mg dovelo je do smanjenja LDL-kolesterola od 5,7% (razlika od 15,2% između skupina, $p < 0,001$). Pojedinačno uzimana terapija ezetimib plus rosuvastatin u dozi od 5 mg rezultirala je većim smanjenjem LDL-kolesterola od monoterapije rosuvastatinom u dozi od 10 mg (razlika od 12,3%, $p < 0,001$), dok je terapija ezetimib plus rosuvastatin u dozi od 10 mg rezultirala većim smanjenjem LDL-kolesterola od monoterapije rosuvastatinom u dozi od 20 mg (razlika od 17,5%, $p < 0,001$).

Randomiziranim ispitivanjem u trajanju od 6 tjedana ispitivana je djelotvornost i sigurnost rosuvastatina u dozi od 40 mg kao monoterapije ili u kombinaciji s ezetimibom u dozi od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom koronarne bolesti srca (n=469). Značajno veći broj bolesnika koji su primali kombinaciju rosuvastatina i ezetimiba dostigli su ciljanu vrijednost LDL-kolesterola prema smjernicama ATP III u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo rosuvastatin (< 100 mg/dl, 94,0% naspram 79,1%, $p < 0,001$). Rosuvastatin u dozi od 40 mg pokazao se učinkovitim u poboljšanju aterogenog lipidnog profila u ovoj populaciji visokog rizika.

Randomiziranim, otvorenim ispitivanjem u trajanju od 12 tjedana ispitivano je smanjenje razine LDL-kolesterola u svakoj ispitivanoj 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 početne vrijednosti kod primjene kombinacija s niskom dozom rosuvastatina bilo je 59,7%, što je značajno više od 55,2% koliko je iznosilo smanjenje primjenom kombinacija s niskom dozom simvastatina ($p < 0,05$). Primjenom kombinacije s visokom dozom rosuvastatina došlo je do smanjenja LDL-kolesterola od 63,5%, u usporedbi sa smanjenjem od 57,4% do kojeg je došlo primjenom kombinacije s visokom dozom 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 povišene razine kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Liječenje rosuvastatinom i ezetimibom

Kod istodobne primjene 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba vrijednosti AUC-a rosuvastatina bile su 1,2 puta veće u ispitanika s hiperkolesterolemijom. Farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba, koja bi mogla dovesti do nuspojava, ne može se isključiti.

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 vezuje se za bjelancevine u plazmi, uglavnom za albumin.

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

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol: Kod odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je slična ili niža od one u odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija" u tekstu niže).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u usporedbi s bijelcima. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}). Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

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

Insuficijencija jetre: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje 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.

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 izloženošću 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 Eprizeta.

Pedijatrijska populacija: Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili 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 veže za 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 s hranom (bogatom mastima ili bez njih) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba nakon peroralne primjene ezetimiba. Ezetimib se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija: Na proteine u ljudskoj plazmi 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 kroz žuč. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnoga lijeka u plazmi. Oba spoja sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je i njihova značajna enterohepatička cirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija: Nakon peroralne primjene ezetimiba u dozi od 20 mg označenog radioizotopom ^{14}C u ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Naknadno je 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 ukupnoga ezetimiba u plazmi starijih bolesnika (≥ 65 godina) otprilike su dvaput više nego u mlađih bolesnika (od 18 do 45 godina). Ipak, smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba usporedivi su u obje skupine. Stoga u starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Koncentracije ukupnoga ezetimiba u plazmi malo su više u žena (oko 20%) nego u muškaraca. Ipak, smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba podjednaki su za oba spola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

Oštećenje bubrega: Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolešću bubrega ($n=8$; srednja vrijednost klirensa kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73m²), srednja vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba povećala se otprilike 1,5 puta, u usporedbi s onim u zdravih ispitanika ($n=9$). Ovaj se rezultat ne smatra klinički značajnim. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Jedan je bolesnik koji je bio naknadno uključen u ovo ispitivanje (nakon presađivanja bubrega i na terapiji različitim lijekovima, uključujući i ciklosporin) imao 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Oštećenje jetre: Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porasla je otprilike 1,7 puta u usporedbi s onim u zdravih ispitanika. Prvog i posljednjega dana četrnaestodnevnog ispitivanja s višekratnom primjenom ezetimiba (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9) srednja vrijednost AUC-a ukupnoga ezetimiba bila je oko četiri puta veća od onoga u zdravih ispitanika. U bolesnika s blagim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj >9), u tih se bolesnika ne preporučuje primjenjivati rosuvastatin/ezetimib (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba u djece starije od 6 godina i odraslih je podjednaka. Za

pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina nema podataka o farmakokinetici lijeka. Klinička iskustva s pedijatrijskom populacijom i adolescentima uključuju bolesnike s obiteljskom homozigotnom ili heterozigotnom hiperkholesterolemijom ili sitosterolemijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka

U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina uočeni toksični učinci uglavnom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zabilježenih kod primjene statina kao monoterapije. To se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama zbog istodobne primjene. U kliničkim ispitivanjima nisu bile uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijske doze za ljude (oko 20 puta više od AUC-a statina i 500 do 2000 puta više od AUC-a aktivnih metabolita).

U nizu ispitivanja *in vivo* i *in vitro* ezetimib, davan kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinima, nije pokazao genotoksični potencijal. Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bila su negativna.

Istodobna primjena ezetimiba i statina u štakora nije pokazala teratogene učinke. U skotnih ženki kunića uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjen broj kaudalnih kralježaka).

Rosuvastatin: Neklinički podaci iz uobičajenih studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazali poseban rizik za ljude. Nisu provedeni specifični testovi procjene učinka na hERG. Neki od štetnih učinaka, koji nisu zabilježeni u kliničkim studijama, uočeni su na životinjskim modelima pri dozama sličnim onima u kliničkoj primjeni. Tako su u studijama toksičnosti ponovljenih doza kao posljedica farmakološkog učinka rosuvastatina uočene histopatološke promjene u jetri miševa i štakora te u manjem obimu promjene u žučnom mjehuru pasa, ali ne i u majmuna). Toksičan učinak na testise majmuna i pasa uočen je pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna u štakora, a očitovala se u smanjenoj veličini i masi mladunčadi i njihovu preživljavanju. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku i sustavnoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib: Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu utvrdila postojanje ciljnih organa za toksične učinke. U pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna (u dozi od $\geq 0,03$ mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči iz žučne vrećice porasla je za čimbenik od 2,5 do 3,5. S druge strane, jednogodišnje ispitivanje s dozama ezetimiba i do 300 mg/kg na dan u pasa nije pokazalo povećanu učestalost kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika od nastanka žučnih kamenaca povezanog s liječenjem ezetimibom.

Ezetimib nije imao učinak 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 prolazio placentalnu barijeru kod skotnih štakorica i zečica koje su primale višekratne doze lijeka od 1000 mg/kg na dan. Primjena ezetimiba istodobno s lovastatinom dovela je do smrtonosnih učinaka za embrij.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Lijek ne zahtjeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja od 10, 28, 30, 84, 90, 98 ili 100 tableta u blisterima (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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Eprizet 10 mg/10 mg tablete: HR-H-862844884
Eprizet 20 mg/10 mg tablete: HR-H-797006261

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

23. veljače 2018./ 13. veljače 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.09.2024.