

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rosix Combi 20 mg/10 mg tablete
Rosix Combi 10 mg/10 mg tablete
Rosix Combi 5 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rosix Combi 20 mg/10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (svaka tableta sadrži 228,29 mg laktoze).

Rosix Combi 10 mg/10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (svaka tableta sadrži 238,39 mg laktoze).

Rosix Combi 5 mg/10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (svaka tableta sadrži 243,89 mg laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

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

Rosix Combi 5 mg/10 mg tableta: bijela do gotovo bijela, okrugla, plosnata, neobložena tableta, s utisnutom oznakom E2 na jednoj strani i oznakom 2 na drugoj strani. Promjer tablete je 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Rosix Combi primjenjuje se kao dodatak dijeti kod liječenja primarne hiperkolesterolemije kao zamjenska terapija kod odraslih bolesnika koji su odgovarajuće kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Rosix Combi je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao zamjenska terapija kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca (KBS) i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom

(AKS) te koji su odgovarajuće kontrolirani istodobnom primjenom pojedinačnih djelatnih tvari u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Rosix Combi je indiciran za liječenje hiperkolesterolemije kod odraslih bolesnika koji su odgovarajuće kontrolirani zasebnim uzimanjem monokomponentnih lijekova u istoj dozi kao kod preporučene kombinacije.

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za sniženje lipida s kojom mora nastaviti i tijekom liječenja s Rosix Combi tabletama.

Preporučena dnevna doza je jedna tableta odgovarajuće jačine, primijenjena neovisno o obroku.

Rosix Combi nije prikladan kao terapija za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza, može se prijeći na primjenu fiksne kombinacije lijekova odgovarajuće jačine. Rosix Combi 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg i 20 mg/10 mg tablete nisu primjerene za liječenje bolesnika koji trebaju uzimati dozu rosuvastatina od 40 mg.

Rosix Combi treba se uzimati ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon uzimanja sekvestranta žučnih kiselina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Rosix Combi tableta kod djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutačno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, no nije moguće dati preporuku o doziranju.

Primjena kod starijih bolesnika

Kod bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza moguće je prijeći na primjenu fiksne kombinacije lijekova odgovarajuće jačine.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili kod mijenjanja doze potrebno je primjenjivati monokomponentne lijekove.

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindicirana je primjena rosuvastatina u svim dozama (pogledajte odjeljke 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

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

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je kod Azijata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina za bolesnike azijskog porijekla. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze potrebno je primjenjivati monokomponentne lijekove.

Genetski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje se zna da imaju takve specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza lijeka Rosix Combi.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

Kod bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg (vidjeti dio 4.4). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili kod prilagodbe doze potrebno je primjenjivati monokomponentne lijekove.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se Rosix Combi tablete primjenjuju 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 Rosix Combi tabletama. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Rosix Combi tabletama neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Rosix Combi tablete treba uzimati svakoga dana u isto vrijeme, neovisno o obroku. Tabletu treba progutati cijelu, s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Rosix Combi tablete kontraindicirane su:

- kod bolesnika preosjetljivih na djelatne tvari (rosuvastatin, ezetimib) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- kod bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti.
- u trudnoći i tijekom dojenja te kod žena u fertilnoj dobi koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.
- kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).
- kod bolesnika s miopatijom.
- u bolesnika koji istodobno dobivaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).
- kod 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, npr. mijalgija, miopatija i rijetko rabdomioliza, zabilježeni su kod bolesnika liječenih rosuvastatinom u svim terapijskim dozama, a osobito u dozama većim od 20 mg.

Nakon stavljanja ezetimiba na tržište, prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. No prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetki slučajevi kod dodavanja ezetimiba drugim lijekovima za koje se zna da su povezani s povećanjem rizika od rabdomiolize. Ako se sumnja na miopatiju na temelju mišićnih simptoma ili ako je potvrđena vrijednostima kreatin kinaze, treba odmah prestati s uzimanjem ezetimiba, bilo kojeg drugog statina i bilo kojih lijekova za koje se zna da su povezani s povećanjem rizika od rabdomiolize, a koje bolesnik istodobno uzima. Sve bolesnike koji počinju uzimati lijek treba obavijestiti da odmah prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kada postoji bilo kakav prihvatljiv alternativni uzrok povećanja vrijednosti CK koji može utjecati na interpretaciju rezultata.

Ako su vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), radi potvrde nalaza mjerenje treba ponoviti unutar 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti CK više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Rosix Combi, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti čimbenici su:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih bolesti
- povijest mišićne toksičnosti s drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zlouporaba alkohola
- dob starija od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.2)
- istodobna primjena fibrata.

Kod takvih bolesnika treba razmotriti rizik u odnosu na moguću korist liječenja te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti CK znatno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se ne smije započinjati.

Tijekom liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito ako su povezani s malaksalošću ili vrućicom. Kod tih se bolesnika mora odrediti vrijednost CK. Liječenje treba prekinuti ukoliko su vrijednosti CK znatno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i svakodnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda ako su vrijednosti CK povišene manje od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Rutinsko praćenje vrijednosti CK u asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući i rosuvastatinom. IMNM klinički je 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 kod malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je kod bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaza i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se kombinacija lijeka Rosix Combi i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Rosix Combi tableta s fibratima ili niacinom treba pažljivo procijeniti u odnosu na potencijalne rizike takvih kombinacija.

Rosix Combi tablete ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjima koja upućuju 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 nekontrolirani napadaji).

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

Učinci na jetru

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene kod pacijenata koji su dobivali ezetimib sa statinom, opaženo je uzastopno povećanje transaminaza (jednako ili više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti).

Preporučuje se provjeriti vrijednosti jetrene funkcije 3 mjeseca nakon početka liječenja rosuvastatinom. Ako je razina serumskih transaminaza 3 puta veća od gornje granice normalne vrijednosti, potrebno je prestati uzimati rosuvastatin ili smanjiti primijenjenu dozu.

Kod bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom, trebaju liječiti osnovnu bolest prije početka liječenja Rosix Combi tabletama. Zbog nepoznatog učinka povećane izloženosti ezetimibu kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, primjena Rosix Combi tableta se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena kod bolesnika koji su liječeni većim dozama rosuvastatina, posebice dozom od 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bolesti bubrega (vidjeti dio 4.8).

Fusidatna kiselina

Rosix Combi tablete ne smiju se primjenjivati sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili prije nego što istekne 7 dana nakon liječenja fusidatnom kiselinom. Kod bolesnika koje je neophodno liječiti fusidatnom kiselinom, primjenu statina treba prekinuti tijekom liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi nastanka rabdmiolize (uključujući i sa smrtnim ishodom) kod bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba uputiti da odmah zatraži savjet liječnika ako osjeti bol u mišićima ili slabost i preosjetljivost mišića.

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

U iznimnim okolnostima, kada je potrebno dugotrajno liječenje fusidatnom kiselinom, npr. kod liječenja teških infekcija, nužnost istodobne primjene Rosix Combi tableta i fusidatne kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i pacijenta staviti pod strogi medicinski nadzor.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina pokazuju povećanu izloženost rosuvastatinu kod Azijata u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemski izloženost rosuvastatinu kod osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonaviro. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom lijeka Rosix Combi kod bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina kod bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze bez prilagodbe doze lijeka Rosix Combi (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

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

Diabetes mellitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (s vrijednostima glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišenim trigliceridima, hipertenzijom) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama. U ispitivanju JUPITER učestalost prijave diabetes mellitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom kod bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene ezetimiba i fibrata nije ustanovljena.

Ako se sumnja na kolelitijazu kod bolesnika koji uzimaju Rosix Combi i fenofibrate, indicirane su

pretrage žučnog mjehura, a primjenu lijeka treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ako se Rosix Combi tablete dodaju varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanu ili fluindionu, potrebno je odgovarajuće nadzirati međunarodni normalizirani omjer, INR (eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin: Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

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 rosuvastatin ezetimibom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Rosix Combi tableta kod djece mlađe od 18 još nisu ustanovljene, stoga se za tu dobnu skupinu primjena lijeka ne preporučuje.

Bolest jetre i alkohol

Rosix Combi treba se primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkoholnih pića i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Laktoza

Rosix Combi tablete sadrže laktozu.

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

Natrij

Rosix Combi tablete sadrže 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 rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Istodobna primjena lijeka Rosix Combi i ciklosporina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

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

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze: Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može znatno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti tablicu u dijelu 4.5). Naprimjer, u ispitivanju farmakokinetike, istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije lijeka koja sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) kod zdravih je ispitanika bila povezana s otprilike trostrukim povećanjem AUC i sedmerostrukim povećanjem C_{max} rosuvastatina. Stoga se primjena rosuvastatina kod pacijenata koji istodobno primaju neke kombinacije inhibitora proteaza treba razmotriti nakon pažljivog određivanja prilagođene doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 te tablicu u dijelu 4.5). Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodbu doze prema potrebi treba provesti samo uzimanjem monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja primjerenih doza moguće je prijeći na fiksnu kombinaciju odgovarajuće jačine.

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena lijeka Rosix Combi 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 i 4.4 te tablicu u dijelu 4.5).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultirala je dvostruko većim vrijednostima C_{max} i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Na temelju podataka dobivenih iz ispitivanja specifičnih interakcija, ne očekuje se relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, no moguća je farmakodinamička interakcija.

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje snižavaju lipide (doze od 1 g/dan ili više) povećavaju rizik od miopatije ako se daju istodobno s inhibitorima reduktaze HMG-CoA, vjerojatno zato što i sami mogu izazvati miopatiju u monoterapiji.

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib liječnici trebaju biti svjesni mogućeg rizika od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se sumnja na kolelitijazu kod bolesnika koji uzimaju ezetimib i fenofibrat, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a primjenu terapije treba prekinuti (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom blago je povećala ukupne koncentracije ezetimiba (približno 1,5 puta, odnosno 1,7 puta). Istodobna primjena ezetimiba i drugih fibrata nije ispitana. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što može dovesti do kolelitijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je u nekim slučajevima povećao kolesterol u žuči žučnog mjehura, no ne kod svih vrsta životinja (vidjeti dio 5.3). Rizik od nastanka žučnih kamenaca povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

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

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

Ostale interakcije

Antacidi: Pri primjeni rosuvastatina istodobno sa suspenzijom antacida koja je sadržavala aluminijev i magnezijev hidroksid smanjila se koncentracija rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj se učinak ublažio kada je antacid primijenjen 2 sata nakon rosuvastatina. Klinički značaj te interakcije nije ispitan. Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, no nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Eritromicin: Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina rezultirala je smanjenjem površine ispod krivulje (AUC)_{0-t} od 20% i smanjenjem vršne koncentracije C_{max} od 30% rosuvastatina. Ta interakcija može biti posljedica povećanog motiliteta crijeva izazvanog eritromicinom.

Enzimi citokroma P450: Rezultati ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citokroma P450. Uz to, rosuvastatin je slab supstrat tih izoenzima. Stoga se ne

očekuju interakcije među lijekovima koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu uočene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

U nekliničkim ispitivanjima pokazalo se da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama kod 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 rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povišenja vrijednosti INR kod bolesnika liječenih varfarinom ili fluindionom kojima je dodan ezetimib. Ako se Rosix Combi doda terapiji varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, potrebno je odgovarajuće nadzirati međunarodni normalizirani omjer (INR) (vidjeti dio 4.4).

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Pri istodobnoj primjeni rosuvastatina i peroralnog kontraceptiva povećala se AUC vrijednost etinilestradiola za 26%, a norgestrela za 34%. Pri odabiru doza peroralnih kontraceptiva treba uzeti u obzir te povećane vrijednosti u plazmi. Nema podataka o farmakokinetici za osobe koje istodobno uzimaju rosuvastatin i HNL te se stoga sličan učinak ne može isključiti. No ta je kombinacija opsežno ispitana kod žena u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosila.

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

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: Pri primjeni 10 mg rosuvastatina istodobno s 10 mg ezetimiba AUC vrijednost rosuvastatina povećala se za 1,2 puta kod pacijenata s hiperkolesterolemijom (tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba u smislu nuspojava (vidjeti dio 4.4). Rizik od tih događaja može se stoga povećati istodobnom primjenom ezetimiba i rosuvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor takvih bolesnika.

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: Na temelju rezultata ispitivanja specifičnih interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija rosuvastatina i digoksina.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, ezetimib u istodobnoj primjeni nije utjecao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin u istodobnoj primjeni s ezetimibom nije utjecao na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti tablicu u nastavku): Kada je rosuvastatin potrebno primjenjivati s drugim lijekovima koji povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze rosuvastatina treba prilagoditi. Započnite s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom dnevno 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).

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

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) OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
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 ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, jedna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silymarin 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% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna 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 “ ↔”, sniženje kao “ ↓”.

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

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

Ispitivanja interakcija provedena su samo na odraslima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Rosix Combi je kontraindiciran u trudnoći i tijekom dojenja.
Žene u fertilnoj dobi trebaju koristiti primjerenu kontracepciju.

Trudnoća

Rosuvastatin:

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze u trudnoći ima veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružaju ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako pacijentica zatrudni tijekom uzimanja lijeka Rosix Combi, 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, razvoj embrija i fetusa, porod ili razvoj nakon rođenja (pogledajte odjeljak 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

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

Rosix Combi tablete nemaju ili imaju zanemariv učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ispitivanja utjecaja rosuvastatina i/ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. No pri upravljanju vozilima i rukovanjem strojevima valja imati na umu da se pri uzimanju lijeka katkada može javiti omaglica.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave pri uzimanju rosuvastatina općenito su blage i prolazne. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja zbog nuspojava pri uzimanju rosuvastatina povučeno je manje od 4% ispitanika.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana 2396 bolesnika je uzimalo 10 mg ezetimiba jednom na dan kao monoterapiju, a 11308 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. Slično tome, 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 osoba uzimalo je rosuvastatin i ezetimib u kombinaciji. Kao što je objavljeno u literaturi, najčešće nuspojave povezane s primjenom rosuvastatina i ezetimiba u kombiniranoj terapiji liječenja bolesnika s hiperkolesterolemijom su povećane jetrene transaminaze, gastrointestinalne poteškoće i bol u mišićima. To su poznati neželjeni učinci djelatnih tvari. No ne može se isključiti farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba u smislu nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Trombocitopenija ²		
Poremećaji imunološkog sustava			Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem ²		Anafilaksija
Endokrini poremećaji	Diabetes mellitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i prehrane		Smanjen apetit ³			
Psijatrijski poremećaji					Depresija ^{2,5}
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja ^{2,4} , omaglica ²	Parestezija ⁴		Polineuropatija ² , gubitak pamćenja ²	Periferna neuropatija ² , poremećaj spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , miastenija gravis
Krvožilni poremećaji		Navala vrućine ³ , hipertenzija ³			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		Kašalj ³			Dispneja ^{2,5}
Poremećaji probavnog sustava	Konstipacija ² , mučnina ² , bol u abdomenu ^{2,3} , proljev ³ , flatulencija ³	Disepsija ³ , Gastroezofagealna refluksna bolest ³ , mučnina ³ , suhoća usta ⁴ , gastritis ⁴	Pankreatitis ²		
Poremećaji jetre i žuči			Porast jetrenih transaminaza ²	Žutica ² , hepatitis ²	Kolelitijaza ⁵ , kolecistitis ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Svrbež ^{2,4} , osip ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			Stevens-Johnsonov sindrom ² , <i>eritema multiforme</i> ⁵ reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mijalgija ^{2,4}	Artralgija ³ ; grčevi u mišićima ³ , bol u vratu ³ , bol u leđima ⁴ , slabost mišića ⁴ , bolovi u udovima ⁴	Miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ² , sindrom sličan lupusu, puknuće mišića		Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetiva, ponekad složeni zbog puknuća 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 , bolovi ³ , astenija ⁴ ; periferni edem ⁴			
Pretrage	ALT i/ili AST povećane vrijednosti ⁴	Povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi ³ , porast gama-glutamil-transferaze ³ , abnormalni rezultati testova funkcije jetre ³			
Poremećaji oka					okularna miastenija

¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (vrijednost glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.

² Profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

³ Ezetimib u monoterapiji. Sljedeće nuspojave bile su češće primijećene kod bolesnika koji su uzimali ezetimib (N=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (N=1159)

⁴ Primjena ezetimiba sa statinom. Sljedeće nuspojave bile su češće primijećene kod bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin (N=11308) nego u skupini koja je primala samo statin (N=9361).

⁵ Dodatne nuspojave uzimanja ezetimiba, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su nuspojave identificirane na temelju spontanijh prijava, njihova stvarna učestalost nije poznata i ne može se procijeniti.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod primjene nekih statina:

- Seksualna disfunkcija
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, pojava nuspojava ovisi o primijenjenoj dozi lijeka.

Učinci na bubrege: Proteinurija, koja se otkriva test trakom i uglavnom je tubularnog porijekla, zabilježena je kod bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Promjene u koncentracijama proteina u urinu, od urina bez proteina ili proteina u tragovima do ++ (vrlo pozitivno) ili više, zabilježene su kod <1% pacijenata u neko vrijeme tijekom uzimanja doza od 10 i 20 mg te u oko 3% bolesnika koji su dobivali dozu od 40 mg. Manji porast koncentracija proteina u urinu, od urina bez proteina ili proteina u tragovima do + (pozitivno) zabilježen je pri primjeni doze od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija se spontano smanjuje ili nestaje tijekom daljnje terapije. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i dosadašnjih podataka nakon stavljanja lijeka na tržište nije pronađena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Hematurija je zabilježena kod bolesnika liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju nisku učestalost hematurije.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko rabdomioliza, s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega, zabilježeni su tijekom primjene svih doza rosuvastatina, a posebno onih većih od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje vrijednosti kreatin kinaze zabilježeno je kod bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatičnom i prolaznom porastu. Ako su vrijednosti kreatin kinaze povišene (>5 x iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i tijekom primjene drugih inhibitora HMG-KoA reduktaze, kod manjeg broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin zabilježeno je o dozi ovisno povećanje transaminaza; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatičnom i prolaznom porastu.

Učestalost prijava rabdomiolize, ozbiljnih renalnih događaja i ozbiljnih hepatičkih događaja (karakteriziranih uglavnom povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza) viša je kod doze rosuvastatina od 40 mg.

Laboratorijske vrijednosti

U kontroliranim kliničkim monoterapijskim ispitivanjima učestalost klinički značajnih povećanja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) bilo je slično kod uzimanja ezetimiba (0,5%) i placeba (0,3%). U ispitivanjima istodobne primjene zabilježeno je povećanje uz učestalost od 1,3% kod pacijenata liječenih ezetimibom i statinom, a 0,4% kod pacijenata koji su primali samo statin. Ta su povećanja većinom bila asimptomatska i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti su se vratile na početne nakon prekida ili nastavljanja kontinuiranog liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK) više od 10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti kod 4 od 1 674 (0,2%) pacijenata koji su primali samo ezetimib u usporedbi s 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, te kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su primali ezetimib sa statinom u usporedbi s 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije bilo porasta miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom ezetimiba u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili samo statin) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Rosix Combi kod djece mlađe od 18 još nisu utvrđene (vidjeti dio 5.1).

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

Pedijatrijski bolesnici (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 i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) opažene su kod 1,1% bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

U posebnom ispitivanju koje je uključivalo adolescente (u dobi od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n=248), povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) opažene su kod 3% bolesnika (4 bolesnika) koji su primali ezetimib sa simvastatinom u odnosu na 2% (2 bolesnika) koji su primali samo simvastatin; 2% (2 bolesnika) koji su primali ezetimib sa simvastatinom odnosno 0% bolesnika koji su primali samo

simvastatin imalo je povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije. Ova klinička ispitivanja nisu bila primjerena za uspoređivanje rijetkih nuspojava između ispitivanih skupina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivati sumnje 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 Preoziranje

U objavljenoj literaturi nema podataka o predoziranju rosuvastatinom.

Nema posebnoga načina liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom.

U kliničkim ispitivanjima kod 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana ili kod 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. Kod životinja nije zapažen nikakav toksičan učinak, i to nakon jednokratne primjene oralne doze od 5 000 mg/kg ezetimiba kod štakora i miševa, odnosno od 3 000 mg/kg kod pasa.

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

U slučaju predoziranja treba poduzeti simptomatske i suportivne mjere liječenja. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Nije vjerojatno da će se ezetimib ukloniti hemodijalizom.

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

Rosix Combi pripada skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima, kao i endogenu sintezu kolesterola.

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril- koenzima A u mevalonat, preteču kolesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, koja je ujedno i ciljni organ za snižavanje razine kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih receptora za LDL na površini stanica, pospješujući tako apsorpciju i katabolizam LDL-a, te inhibira sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući time ukupni broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je lijek za peroralnu primjenu čiji se mehanizam djelovanja razlikuje od mehanizma djelovanja lijekova za snižavanje kolesterola drugih skupina (kao što su statini, sekvestranti žučne kiseline [smole], derivati fibratne kiseline i biljni stanoli). Na molekularnoj razini ezetimib djeluje na nosače sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji su odgovorni za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-kolesterol, ukupni kolesterol i trigliceride, te povećava HDL-kolesterol. Također snižava ApoB, kolesterol koji ne potječe iz HDL-a (ne-HDL-C), VLDL-kolesterol (VLDL-C) i VLDL-trigliceride (VLDL-TG), te povisuje ApoA-I (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere ne-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 1: *Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb)*
(prilagođena srednja promjene u % odnosu na osnovne vrijednosti)

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

Terapijski učinak postiže se unutar tjedan dana od početka primjene lijeka, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni se odgovor obično postiže za 4 tjedna i potom dalje održava.

Ezetimib

Ezetimib se veže na resice tankoga crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri, tako da zajedno, različitim mehanizmima djelovanja, ostvaruju komplementarni učinak na sniženje kolesterola. U dvotjednom kliničkom ispitivanju kod 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u usporedbi s placebom inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Proveden je niz nekliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola označenog radioizotopom [^{14}C] bez utjecaja na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola, ili vitamina topljivih u masti A i D.

Istodobna primjena rosuvastatina i ezetimiba

Epidemiološkim ispitivanjima utvrđeno je da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet upravno proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL kolesterola i obrnuto proporcionalni s razinom HDL kolesterola.

Primjena ezetimiba sa statinom učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primarna hiperkolesterolemija

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

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana provedeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina od 40 mg primjenjivanog samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom od 10 mg kod pacijenata s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). Znatno veći broj pacijenata koji su primali kombinaciju rosuvastatin/ezetimib od onih koji su primali samo rosuvastatin dostiglo je ciljnu vrijednost LDL kolesterola prema smjernicama ATP III (<100 mg/dl, 94,0% u odnosu na 79,1%, p<0,001). Rosuvastatin od 40 mg pokazao se učinkovitim u poboljšavanju aterogenog lipidnog profila kod populacije visokog rizika.

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana ispitivala se razina snižavanja LDL kolesterola svake liječene skupine (rosuvastatin od 10 mg + ezetimib od 10 mg, rosuvastatin od 20 mg/ezetimib od 10 mg, simvastatin 40/ezetimib od 10 mg, simvastatin 80/ezetimib od 10 mg). Smanjivanje od početne vrijednosti uz primjenu kombinacija s niskom dozom rosuvastatina bila je 59,7%, što je znatno više u odnosu na kombinacije s niskom dozom simvastatina, 55,2% (p<0,05).

Liječenje kombinacijom s visokom dozom rosuvastatina snizilo je LDL kolesterol za 63,5% u usporedbi sa snižavanjem od 57,4% uz kombinaciju s visokom dozom simvastatina ($p < 0,001$).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Liječenje rosuvastatinom i ezetimibom

Pri istodobnoj primjeni 10 mg rosuvastatina s 10 mg ezetimiba AUC vrijednost rosuvastatina povećala se za 1,2 puta kod ispitanika s hiperkolesterolemijom. Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava.

Rosuvastatin

Apsorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se oko 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je oko 20%.

Distribucija: Rosuvastatin brzo prodire u jetru, koja je primarno mjesto sinteze kolesterola i klirensa LDL-kolesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelanjčevine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin se metabolizira u ograničenoj mjeri (približno 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* u humanim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citokromom P450. Pritom je CYP2C9 glavni izoenzim uključen u metabolizam rosuvastatina, a izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-dezmetil i laktonski metaboliti. N-dezmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički inaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), dok se ostatak izlučuje urinom.

Približno 5% izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Vrijeme polueliminacije u plazmi iznosi približno 19 sati. Vrijeme polueliminacije ne povećava se pri višim dozama. Srednji geometrijski klirens iznosi približno 50 L/h (koeficijent varijacije 21,7%).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, ulazak rosuvastatina u stanice jetre posredovan je membranskim prijenosnikom OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost: Sistemska se izloženost rosuvastatinu povećava razmjerno dozi. Farmakokinetički se pokazatelji nakon opetovanih dnevnih doza ne mijenjaju.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol: Nije bilo klinički značajnog utjecaja dobi ni spola na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je slična kao i kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija").

Rasa: Farmakokinetička ispitivanja pokazuju otprilike dvostruko povećanje medijana AUC i C_{max} kod Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u usporedbi s pripadnicima bijele rase; kod Azijata-Indijaca su vrijednosti AUC i C_{max} otprilike 1,3 puta veće.

Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega, blago do umjereno oslabljena funkcija bubrega nije utjecala na plazmatske koncentracije rosuvastatina ni njegovog N-dezmetil metabolita. Kod ispitanika s jako oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina

CrCl <30 ml/min) plazmatska koncentracija rosuvastatina bila je triput veća, a koncentracija N-dezmetil metabolita devet puta veća nego kod zdravih dobrovoljaca. Plazmatske koncentracije rosuvastatina u stanju ravnoteže kod osoba na hemodijalizi bile su 50% veće nego kod zdravih dobrovoljaca.

Insuficijencija jetre: Ispitivanja bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije jetre nisu pokazala povećanu izloženost rosuvastatinu kod osoba s brojem bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji 7 ili manjim.

No kod dvoje ispitanika s brojem bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji 8 i 9 sistemska izloženost rosuvastatinu bila je barem dvostruko veća od one u ispitanika s manjim brojem bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji.

Nema iskustava s bolesnicima s brojem bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji većim od 9.

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

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

Ezetimib

Apsorpcija: Nakon oralne primjene ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vršna koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se za 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati. Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje. Istodobna primjena hrane (hrana bogata mastima ili nemasni obroci) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može uzimati neovisno o hrani.

Distribucija: Ezetimib se veže za proteine ljudske plazme 99,7%, a ezetimib-glukuronid za 88% do 92%.

Biotransformacija: Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) te se potom izlučuje kroz žuč. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidacijski metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su metaboliti lijeka nađeni u plazmi. Ezetimib čini oko 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je 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 kod 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 kod mlađih bolesnika (od 18 do 45 godina). No smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba usporedivi su u obje skupine. Stoga kod starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. Koncentracije ukupnoga ezetimiba u plazmi malo su više kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. No smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba podjednaki su za oba spola. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

Poremećaji funkcije bubrega: Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg kod bolesnika s teškom bolešću bubrega ($n=8$; srednji klirens kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednji AUC ukupnoga

ezetimiba porastao je oko 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike (n=9). Ovaj se rezultat ne smatra klinički značajnim. Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu. Samo je kod jednog naknadno uključenog bolesnika (nakon presađivanja bubrega i uz upotrebu različitih lijekova, uključujući i ciklosporin) došlo do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Poremećaj funkcije jetre: Nakon uzimanja jednokratne doze ezetimiba od 10 mg na dan, srednji AUC za ukupni ezetimib kod bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porastao je oko 1,7 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Prvog i posljednjeg dana četrnaestodnevnog ispitivanja s višekratnom primjenom ezetimiba (10 mg na dan) kod bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9) srednji AUC ukupnoga ezetimiba bio je oko četiri puta veći od onoga kod zdravih ispitanika. Kod bolesnika s blagom insuficijencijom jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu kod bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9), kod tih se bolesnika ne preporučuje primjenjivati Rosix Combi (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba kod 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 hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima istodobnog liječenja ezetimibom i statinima, uočeni toksični učinci mahom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zamijećenih u primjeni statina u monoterapiji. To se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnom liječenju. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (oko 20 puta više od AUC-a statina i 500 do 2 000 puta više od AUC-a aktivnih metabolita).

U nizu istraživanja *in vivo* i *in vitro*, ezetimib primjenjivan kao monoterapija ili istodobno s nekim od statina nije pokazao genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

Istodobna primjena ezetimiba i statina nije se pokazala teratogenom kod štakora. Kod skotnih zečica uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka).

Rosuvastatin: Neklinički podaci na temelju konvencionalnih farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali poseban rizik za ljude. Specifična ispitivanja učinka na hERG nisu provedena. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama: u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažene su histopatološke promjene jetre, vjerojatno zbog farmakološkog djelovanja rosuvastatina, i to kod miševa, štakora te u manjoj mjeri s učincima na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Osim toga, opažena je testikularna toksičnost u majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je očita kod štakora, uz smanjenu veličinu i težinu te smanjeno preživljavanje mladunčadi, pri dozama toksičnim po majku, pri čemu je sistemska izloženost bila nekoliko puta iznad terapijskih razina izloženosti.

Ezetimib: Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba kod životinja nisu utvrdila postojanje ciljnoga organa toksičnih učinaka. Kod pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna (u dozi od $\geq 0,03$ mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči žučne vrećice porasla je za čimbenik od 2,5 do 3,5. No jednogodišnje istraživanje s dozama ezetimiba i do 300 mg/kg na dan kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Rizik od nastanka žučnih kamenaca povezan s terapijskom primjenom ne može se isključiti.

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 1 000 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 i magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja od 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84 ,90, 98 ili 100 tableta u blisteru (PA/Al/PVC // Al).
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

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

Rosix Combi 20 mg/10 mg tablete: HR-H-791429746
Rosix Combi 10 mg/10 mg tablete: HR-H-660495522
Rosix Combi 5 mg/10 mg tablete: HR-H-191795318

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/OBNAVLJANJE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. svibnja 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIDIRANJA TEKSTA

12.05.2023.