SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rozor® , 10 mg/10 mg, film tablete
Rozor® , 20 mg/10 mg, film tablete

INN: rosuvastatin/ezetimib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rozor, 10 mg/10 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin- kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Rozor, 20 mg/10 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin- kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Rozor, 10 mg/10 mg, film tableta: ružičasto obojena, okrugla, film tableta, prečnika 10,1 mm, sa utisnutom oznakom „AL“ na jednoj strani.

Rozor, 20 mg/10 mg, film tableta: ružičasto obojena, okrugla, film tableta, prečnika 10,7 mm, bez oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hiperholesterolemija
Lek Rozor je indikovan kao dodatna terapija uz dijetu za lečenje primarne hiperholesterolemije i to kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata koji su adekvatno kontrolisani kada su rosuvastatin i ezetimib primenjivani istovremeno, u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lekovi.

Prevencija kardiovaskularnih događaja
Lek Rozor je indikovan kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su adekvatno kontrolisani kada su rosuvastatin i ezetimib primenjivani istovremeno, u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lekovi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Tokom terapije lekom Rozor, pacijenti treba da budu na odgovarajućoj dijeti za smanjenje vrednosti lipida u krvi, i treba da nastave sa ovom dijetom sve vreme dok traje terapija lekom Rozor.

Lek Rozor može biti propisan u dozama 10mg/10mg do 20mg/10mg.
Preporučena doza je jedna film tableta odgovarajuće jačine dnevno, sa ili bez hrane.

Lek Rozor nije pogodan za započinjanje terapije. Terapiju treba započeti samo sa monokomponentnim lekovima a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Lečenje treba da bude prilagođeno individualnim potrebama pacijenta, prema ciljnim vrednostima lipida, preporučenom cilju terapije i odgovoru pacijenta na terapiju. Prilagođavanje doze se može sprovesti nakon 4 nedelje, ukoliko je to potrebno.

Lek Rozor u dozi od 10 mg/10 mg nije pogodan za lečenje pacijenata kojima je potrebna doza rosuvastatina od 20 mg.

Lek Rozor treba uzeti ili ≥ 2 sata pre, ili ≥ 4 sata nakon primene sekvestranta žučne kiseline.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Rozor kod dece uzrasta ispod 18 godina, još uvek nisu utvrđene. Trenutno raspoloživi podaci navedeni su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Primena kod starijih pacijenata
Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg (videti odeljak 4.4). Fiksna kombinacija doza nije pogodna za započinjanje terapije. Terapiju treba započeti samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.
Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min). Fiksna kombinacija doza nije pogodna za početak terapije. Terapiju treba započeti samo monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.
Upotreba rosuvastatina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana u svim dozama (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Doziranjek od pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 do 6).
Ne preporučuje se primena leka Rozor kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh* skor 7 do 9), ili teškim (*Child-Pugh* skor > 9) oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).
Lek Rozor je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa
Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu zabeležena je kod pacijenata Azijske populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kod pacijenata azijskog porekla preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg. Fiksna kombinacija doza nije pogodna za započinjanje terapije. Terapiju treba započeti samo monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Genetski polimorfizam
Poznato je da određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje se zna da imaju takve specifične tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju
Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije, preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg (videti odeljak 4.4). Fiksna kombinacija doza nije pogodna za započinjanje terapije. Terapiju treba započeti samo monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Istovremena primena drugih lekova
Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik za pojavu miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se lek Rozor uzima istovremeno sa određenim lekovima koji

mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usled interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kad god je to moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije lekom Rozor. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa lekom Rozor neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve istovremene terapije i pažljivo razmotriti prilagođavanje doze rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

Način primene
Za oralnu upotrebu.

Lek Rozor treba uzimati jednom dnevno, u isto vreme svakog dana, sa ili bez hrane.
Film tabletu treba progutati celu, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Lek Rozor je kontraindikovan:
- kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivne supstance (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući i neobjašnjivo, stalno povećanje vrednosti transaminaza u serumu, kao i svako povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je veće od tri puta od gornje granice normalnih vrednosti (GGN) (videti odeljak 4.4),
- u trudnoći, tokom dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere zaštite od trudnoće (videti odeljak 4.6),
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (videti odeljak 5.2),
- kod pacijenata sa miopatijom (videti odeljak 4.4),
- kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ciklosporin (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Delovanje leka na skeletne mišiće
Kod pacijenata koji su lečeni rosuvastatinom u svim dozama, a posebno pri dozama većim od 20 mg, zabeleženo je dejstvo leka na skeletne mišiće poput mijalgije, miopatije i retko, rabdomiolize.
Tokom postmarketinškog praćenja primene ezetimiba, zabeleženi su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Međutim, rabdomioliza je veoma retko zabeležena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju, ili kao dodatnu terapiju uz druge lekove za koje se zna da su povezani sa povećavanim rizikom za pojavu rabdomiolize. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu vrednosti kreatin kinaze, odmah treba prekinuti terapiju ezetimibom, bilo kojim statinom i bilo kojim drugim lekovima koje pacijent istovremeno uzima a za koje se zna da mogu biti povezani sa povećanim rizikom za pojavu rabdomiolize. Svim pacijentima koji započinju terapiju treba reći da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima ili pojavu slabosti ili osetljivosti u mišićima (videti odeljak 4.8).

Dejstvo na jetru
U kontrolisanim ispitivanjima istovremene upotrebe ezetimiba i statina, kod pacijenata je uočeno uzastopno povećanje vrednosti transaminaza (jednako ili 3 puta veće iznad gornje granice od normalih vrednosti - GGN).
Preporučuje se da se laboratorijski testovi funkcije jetre obave 3 meseca nakon započinjanja terapije rosuvastatinom. Ako su vrednosti transaminaza u serumu tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti, potrebno je obustaviti uzimanje rosuvastatina ili smanjiti primenjenu dozu.
Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom, koja je uzrokovana hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije lekom Rozor treba lečiti osnovnu bolest.
Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se uzimanje leka Rozor kod tih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Bolest jetre i alkohol
Lek Rozor treba propisivati s oprezom kod pacijenata koji konzumiraju veće količine alkohola i/ili imaju neko oboljenje jetre u istoriji bolesti.

Dejstvo na bubrege
Proteinurija, otkrivena test trakom, uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih većim dozama rosuvastatina, a posebno dozom od 40 mg i u većini slučajeva je bila prolazna ili povremena. Nije dokazano da je proteinurija prediktor akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti odeljak 4.8).

Merenje vrednosti kreatin kinaze
Vrednost kreatin kinaze (CK) ne treba meriti nakon iscrpljujućeg fizičkog napora ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja vrednosti CK koji mogu da utiču na tumačenje rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povećane pre uvođenja terapije (> 5 x GGN), posle 5 – 7 dana treba ponoviti test da bi se ovi rezultati potvrdili. Ukoliko ponovljeni test pre uvođenja terapije pokaže da je vrednost CK > 5 x GGN, terapiju ne treba ni započinjati.

Pre primene terapije
Lek Rozor, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:
- bubrežna insuficijencija,
- hipotiroidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,
- prethodno prisutno stanje mišićne toksičnosti tokom primene nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
- zloupotreba alkohola
- starost pacijenata preko 70 godina,
- stanja u kojima može da dođe do povećanih koncentracija leka u plazmi (videti odeljak 5.2),
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ukoliko su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane pre uvođenja terapije (više od 5 iznad gornje
granice od normalnih vrednosti), onda terapiju ne treba ni započinjati.

Za vreme trajanja terapije
Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčenje mišića, a naročito ukoliko su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba kontrolisati vrednosti kreatin kinaze. Terapiju treba obustaviti ako su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 iznad gornje granice od normalnih vrednosti) ili ukoliko su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i ukoliko su vrednosti kreatin kinaze povećane 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti). Rutinsko praćenje vrednosti kreatin kinase u serumu kod asimptomatskih pacijenata nije opravdano.

Veoma retko zabeleženi su slučajevi imunsko-posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM se klinički ispoljava proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima na malom broju pacijenata koji su uzimali rosuvastatin i istovremenu terapiju, nije uočeno povećano dejstvo leka na skeletne mišiće. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije je zabeležena kod pacijenata koji su uzimali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antigljivične lekove, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od nastanka miopatije kada se uzima istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se ne preporučuje kombinovana

terapija lekom Rozor i gemfibrozilom. Korist od dodatnih izmena vrednosti lipida kombinovanom upotrebom leka Rozor i fibrata treba pažljivo da se proceni u odnosu na potencijalne rizike takve kombinacije.

Lek Rozor ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa akutnim, ozbiljnim stanjima koja ukazuju na miopatiju, ili sa predisponirajućim faktorima za razvoj bubrežne insuficijencije usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Fusidinska kiselina
Lek Rozor ne sme da se uzima istovremeno sa formulacijama fusidinske kiseline za sistemsku primenu ili u vremenu od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je primena fusidinske kiseline od suštinskog značaja, terapiju statinima treba obustaviti tokom celokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata koji su istovremeno primali fusidinsku kiselinu i statine (videti odeljak 4.5). Pacijentima treba reći da odmah potraže savet lekara ukoliko uoče bilo koje simptome slabosti, bola ili osetljivosti u mišićima.
Terapija statinima može ponovo da se uvede sedam dana nakon uzimanja poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim situacijama, kada je potrebna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr, za lečenje ozbiljnih infekcija, potrebu za istovremenom primenom leka Rozor i fusidinske kiseline treba razmotriti pojedinačno od slučaja do slučaja i pod strogim nadzorom lekara.

Inhibitori proteaze
Prilikom istovremenog uzimanja rosuvastatina i različitih inhibitora proteaze, u kombinaciji sa ritonavirom, uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti i korist od smanjenja vrednosti lipida primenom leka Rozor kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze, i potencijal za povećanje koncentracija rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i titriranje doze rosuvastatina povećavanjem kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena upotreba sa određenim inhibitorima proteaze, bez prethodnog prilagođavanja doze (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Fibrati
Bezbednost i efikasnost uzimanja ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena.
Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji uzimaju lek Rozor i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese a terapiju ovim lekom treba prekinuti (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi
Ukoliko se lek Rozor uzima kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulans ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti Međunarodnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio* – INR) (videti odeljak 4.5).

Ciklosporin
Videti odeljke 4.3 i 4.5.

Rasa
Farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina pokazuju povećanu izloženost leku kod pacijenata Azijske populacije u poređenju sa pacijentima bele (kavkaske) populacije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Intersticijalna bolest pluća
Zabeleženi su izuzetni slučajevi intersticijalne bolesti pluća prilikom upotrebe nekih statina, posebno u dugotrajnim terapijama (videti odeljak 4.8). Simptomi bolesti ovog stanja mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povišena telesna temperatura). Ukoliko se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti sa terapijom statinima.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini, kao grupa lekova, povećavaju koncentraciju glukoze u krvi kod nekih pacijenata koji imaju visoki rizik za pojavu dijabetesa u narednom periodu i mogu dovesti do takvih vrednosti hiperglikemije koju treba lečiti kao dijabetes. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi po značaju ovaj rizik i zbog toga on ne treba da bude razlog za prekidanje terapije statinima. Pacijente sa rizikom (koncentracija glukoze u krvi našte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m, povećanim vrednostima triglicerida, hipertenzijom) treba pratiti i klinički i biohemijski a u skladu sa nacionalnim smernicama.
U JUPITER studiji zabeležena je ukupna učestalost dijabetes melitusa od 2,8% u grupi pacijenata koja je uzimala rosuvastatin i 2,3% u grupi koja je dobijala placebo, uglavnom kod pacijenata sa vrednostima glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Rozor kod dece ispod 18 godina starosti još uvek nisu utvrđeni i zbog toga se ne preporučuje njegova primena u navedenom uzrastu.

Teške neželjene reakcije na koži
Teške neželjene reakcije na koži uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koji mogu biti opasni po život ili sa smrtnim ishodom, prijavljeni su tokom upotrebe rosuvastatina. U vreme propisivanja, pacijenti treba da budu obavešteni o znacima i simptomima teških reakcija na koži i da ih pažljivo prate. Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, terapiju lekom Rozor trebalo bi odmah prekinuti i treba razmotriti alternativnu terapiju.
Ukoliko se kod pacijenta razvila ozbiljna reakcija na koži kao što je SJS ili DRESS uz upotrebu leka Rozor, lečenje lekom Rozor ne sme se ponovo započeti kod ovog pacijenta.

Mijastenija gravis
U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini izazivaju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (videti odeljak 4.8). Primenu leka Rozor treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljena je pojava recidiva kada je isti ili drugi statin (ponovo) primenjen.

Pomoćne supstance
Lek Rozor sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikacije
Ciklosporin:
Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti AUC rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego vrednosti zabeležene kod zdravih ispitanika (videti odeljak 4.3).
Istovremena upotreba nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi.
Istovremena upotreba leka Rozor sa ciklosporinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3). U ispitivanju koje je sprovedeno na osam pacijenata nakon presađivanja bubrega, koji su primali stabilnu dozu ciklosporina, a kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 ml/min, jednokratna primena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrednosti AUC ukupnog ezetimiba od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta), u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojoj su bili zdravi ispitanici koji su uzimali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju, jedan pacijent sa presađenim bubregom i teškom insuficijencijom bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lekova, ispoljio je čak 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u poređenju sa istovremenom kontrolnom grupom u kojoj su ispitanici uzimali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda na 12 zdravih ispitanika, uzimanje ezetimiba u dozi od 20 mg dnevno, tokom 8 dana, sa jednokratnom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana ispitivanja, rezultiralo je prosečnim povećanjem AUC vrednosti ciklosporina od 15 % (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje dejstva istovremeno uzetog ezetimiba na izloženost ciklosporinu kod pacijenata sa presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze:
Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena upotreba inhibitora protease može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti odeljak 4.5 Tabela). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno upotreba 10 mg rosuvastatina i kombinovanog proizvoda koji se sastojao od dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) kod zdravih ispitanika bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti AUC rosuvastatina, odnosno sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Istovremena upotreba rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se uzeti u obzir samo posle pažljivog razmatranja prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 u delu tabela). Ova kombinacija nije pogodna za započinjanje terapije. Ukoliko je to neophodno, započinjanje terapije ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja primerenih doza, moguć je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući i transporter preuzimanja u jetri OATP1B1 i efluks transporter BCRP. Istovremena primena leka Rozor sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može da dovede do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika za pojavu miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 u delu tabela).

Gemfibrozil i drugi preparati za smanjenje vrednosti lipida: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila
dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti C_{max} i AUC rosuvastatina (videti odeljak 4.4).
Istovremena primena gembifrozila je blago povećala koncentraciju ukupnog ezetimiba (približno 1,7 puta). Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može da dođe do farmakodinamičke interakcije. Istovremena primena fenofibrata je blago povećala koncentraciju ukupnog ezetimiba (približno 1,5 puta).
Fenofibrat i drugi fibrati povećavaju rizik za pojavu miopatije kada se uzimaju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno jer mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se propisuju u monoterapiji.
Kod pacijenata koji uzimaju fenofibrat i ezetimib, lekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik za razvoj holelitijaze i oboljenja žučne kese (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji uzimaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je uraditi laboratorijske testove kako bi se utvrdilo u kakvom je stanju žučna kesa a primenu ove terapije treba prekinuti (videti odeljak 4.8). Nisu sprovedena ispitivanja istovremene upotrebe ezetimiba i drugih fibrata. Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč, što dovodi do pojave holelitijaze. U ispitivanjima sprovedenim na životinjama, ezetimib je povremeno doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči žučne kese, ali ovaj efekat nije uočen na svim životinjskim vrstama (videti odeljak 5.3). Ipak, ne može se isključiti mogućnost rizika za stvaranje žučnih kamenaca tokom uzimanja ezetimiba u terapijskim dozama.

Fusidinska kiselina: Rizik za pojavu miopatije, uključujući rabdomiolizu, može da se poveća ukoliko se sistemska primena fusidinske kiseline kombinuje sa istovremeno uzetim statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamska, farmakokinetička ili i jedna i druga) još uvek nije poznat.
Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata koji su uzimali ovu kombinaciju. Ukoliko je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, treba obustaviti terapiju rosuvastatinom tokom celokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Takođe videti odeljak 4.4.

Ostale interakcije
Antacidi: Istovremeno uzimanje rosuvastatina sa suspenzijom antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid dovelo je do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid primeni 2 sata posle uzimanja rosuvastatina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.
Istovremenao uzimanje antacida smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba, ali nije imala uticaj na njegovu bioraspoloživost. Ovo smanjenje brzine resorpcije, ne smatra se klinički značajnim.

Eritromicin: Istovremeno uzimanje rosuvastatina i eritromicina dovelo je do 20% smanjenja vrednosti AUC_{0-t} i 30% smanjenja vrednosti C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može biti posledica povećanog motiliteta creva izazvanog eritromicinom.

Enzimi citohroma P450: Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat ovih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina, flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4), ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).
Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne indukuje enzime citohroma P450 koji učestvuju u metabolizmu lekova. Nisu zabeležene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lekova koji se metabolišu putem citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4, ili putem N-acetiltransferaze.

Antagonisti vitamina K: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titriranje doze rosuvastatina, povećavanjem doza kod pacijenata koji istovremeno primaju i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili neki drugi kumarinski antikoagulans) može da dovede do povećanja vrednosti Međunarodnog normalizovanog odnosa INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid terapije, ili titriranje smanjivanjem doze rosuvastatina, mogu da dovedu do smanjenja INR. U tim situacijama poželjno je odgovarajuće praćenje vrednosti INR.
U ispitivanju koje je sprovedeno na 12 zdravih odraslih ispitanika muškog pola, istovremena upotreba ezetimiba (u dozi od 10 mg jednom dnevno) nije imala značajan efekat na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme. Međutim, u periodu nakon stavljanja leka u promet, bilo je izveštaja o povećanim vrednostima Međunarodnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio* – INR) kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lek Rozor uzima kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulans ili fluindion, potrebno je da se obezbedi odgovarajuće praćenje vrednosti INR (videti odeljak 4.4).

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja vrednosti AUC etinil estradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba imati na umu kada se bira doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanike ženskog pola koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i hormonsku supstitucionu terapiju (HST), pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Međutim, ova kombinacija je bila dosta primenjivana na ženama u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosila.
U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonorgestrel).

Holestiramin: Istovremena upotreba sa holestiraminom dovela je do pada srednje vrednosti površine ispod krive (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Ukoliko se ezetimib uzima sa holestiraminom, usled njihove interakcije može da dođe do slabijeg dodatnog smanjenja vrednosti holesterola
u lipoproteinima niske gustine (LDL-C) (videti odeljak 4.2).

Statini: Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada se ezetimib uzima istovremeno sa atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Tikagrelor: Tikagrelor može uticati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od akumulacije rosuvastatina. Iako nije poznat tačan mehanizam, u nekim slučajevima, istovremeno uzimanje tikagrelora i rosuvastatina je dovela do smanjenja funkcije bubrega, povećanja koncentracije CPK i rabdomiolize.

Drugi lekovi: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije, ne očekuje se klinički relevantna interakcija rosuvastatina sa digoksinom.
U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, tokom istovremene upotrebe, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Kada je primenjivan istovremeno sa ezetimibom, cimetidin nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu u nastavku):
U situacijama kada je neophodno upotrebiti rosuvastatin zajedno sa drugim lekovima za koje je poznato da

dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, potrebno je prilagođavanje doze rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (vrednost AUC) približno dva ili više puta, treba započeti terapiju sa dozom od 5 mg rosuvastatina, jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom uzimanja dnevne doze od 40 mg rosuvastatina koja se propisuje bez lekova sa kojima bi rosuvastatin mogao da stupi u interakciju, npr. doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Efekti istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (vrednost AUC; po opadajućem redu veličine) iz objavljenih kliničkih studija

Doziranje leka sa kojim stupa u interakciju	**Doziranje rosuvastatina**	**Promena u vrednosti AUC* rosuvastatina**
Ciklosporin 75 mg dva puta dnevno do 200 mg dva puta dnevno, 6 meseci	10 mg jednom dnevno, 10 dana	7,1 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir 150 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jednom dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jednom dnevno/ dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg jednom dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	5 mg jednom dnevno, 7 dana	2,2 puta↑
Clopidogrel 300 mg udarna doza, a zatim 75 mg na 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg dva puta dnevno	Nije raspoloživo	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silymarin 140 mg tri puta dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg tri puta dnevno, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg jednom dnevno, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg jednom dnevno, 11	80 mg, pojedinačna	↔

dana	doza	
Erytromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
Regorafenib 160 mg jednom dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta↑

*Podaci, koji su navedeni kao x-puta promena, predstavljaju jednostavan odnos između istovremenog uzimanja rosuvastatina u navedenoj kombinaciji ili primenjenog kao monoterapija. Podaci prikazani kao % promene predstavljaju procentnu razliku u odnosu na monoterapiju rosuvastatinom.
Povećanje je označeno kao "↑", bez promene kao „↔", smanjenje kao "↓"
**Sprovedeno je nekoliko studija interakcija sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Upotreba leka Rozor je kontraindikovana u periodu trudnoće i dojenja.
Žene koje koje su u reproduktivnom periodu, treba da koriste odgovarajuće mere kontracepcije.

Trudnoća
Rosuvastatin:
Budući da su holesterol i drugi produkti biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja sprovedena na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće tokom upotrebe leka Rozor, terapiju treba odmah prekinuti.

Ezetimib:
Nema raspoloživih kliničkih podataka o upotrebi ezetimiba u periodu trudnoće.
Ispitivanja upotrebe ezetimiba sprovedena na životinjama, primenjenog kao monoterapija, nisu pokazala direktno ili indirektno štetno dejstvo leka na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje
Rosuvastatin:
Rosuvastatin se izlučuje u mleku ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju rosuvastatina u humano majčino mleko (videti odeljak 4.3).

Ezetimib:
Ispitivanja sprovedena na pacovima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mleko. Nema podataka o tome da li se ezetimib izlučuje u humano majčino mleko.

Plodnost
Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Rozor nema, ili ima zanemarljiv, uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju rosuvastatina i/ili ezetimiba na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da tokom primene ovog leka, može da dođe do pojave vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Kratak opis bezbednosnog profila

Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri upotrebi rosuvastatina su po pravilu blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedelja, ezetimib, u dozi od 10 mg dnevno, propisivan je kao monoterapija kod 2396 pacijenata, ili u kombinaciji sa statinom kod 11308 pacijenata ili sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjene reakcije su obično bile blage i prolazne. Ukupna učestalost neželjenih reakcija je bila slična između ezetimiba i placeba. Između ezetimiba i placeba takođe je zabeležena i slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih reakcija.

Prema raspoloživim podacima, 1200 pacijenata u kliničkim ispitivanjima je uzimalo kombinovanu terapiju rosuvastatinom i ezetimibom. Na osnovu podataka objavljenih u literaturi, najčešće neželjene reakcije koje su bile povezane sa kombinovanom terapijom rosuvastatinom i ezetimibom kod pacijenata sa hiperholesterolemijom bile su povećane vrednosti transaminaza jetre, gastrointestinalni problemi i bol u mišićima. To su poznate neželjene reakcije ovih aktivnih supstanci. Međutim, ne može da se isključi postojanje farmakodinamske interakcije, u smislu pojave neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba (videti odeljak 5.2).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost ispoljavanja neželjenih reakcija rangirana je na sledeći način: često (≥1/100 i <1/10); povremeno (≥1/1000 i <1/100); retko (≥1/10000 i <1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija[2]		trombocitopenija[5]
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti uključujući angioedem[2]		reakcije preosetljivosti (uključujući raš, urtikariju, anafilaksu i angioedem)[5]
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus [1,2]				
Poremećaji metabolizma i ishrane		smanjen apetit[3]			
Psihijatrijski poremećaji					depresija[2,5]
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja,[2,4] vrtoglavica[2]	parestezija[4]		polineuropatija[2] gubitak pamćenja[2]	periferna neuropatija[2], poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more)[2], vrtoglavica[5], parestezija[5] Mijastenija gravis[2]
Poremećaji oka					Očna mijastenija[2]
Vaskularni		naleti vrućine[3]			

poremećaji		hipertenzija[3]			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj[3]			kašalj[2] dispneja [2,5]
Gastro-intestinalni poremećaji	konstipacija[2], mučnina[2], abdominalni bol [2,3] dijareja[3] nadutost[3]	dispepsija[3]; gastro-ezofagealna refluksna bolest[3] mučnina[3]; suva usta[4]; gastritis[4]	pankreatitis[2]		dijareja[2]; pankreatitis[5]; konstipacija[5]
Hepatobilijarni poremećaji			povećane vrednosti transaminaza[2] jetre	žutica[2], hepatitis[2]	hepatitis[5], holelitijaza[5], holecistitis[5]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus [2,4], raš [2,4], urtikarija[2,4]			*Stivens Johnson*-ov sindrom[2], eritema multiforme[5] reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija[2,4]	artralgija[3]; mišićni spazam[3]; bol u vratu[3], bol u leđima[4]; mišićna slabost[4]; bol u ekstremitetima[4]	miopatija (uključujući miozitis)[2], rabdomioliza[2], simptomi slični lupusu, praćeni rupturama mišića	artralgija[2]	Imunski-posredovana nekrotizirajuća miopatija[2], poremećaji tetive koji se ponekad komplikuju rupturom[2], artralgija[5], mijalgija[5]; miopatija/ rabdomioliza[5] (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				hematurija[2]	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				ginekomastija[2]	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija,[2] umor[3]	bol u grudima[3], bol[3], astenija[4]; periferni edem[4]			edem,[2] astenija[5]
Ispitivanja	povećane vrednosti	povećane vrednosti ALT			

	ALT i/ili AST[4]	i/ili AST[3]; povećane vrednosti CPK u krvi[3]; povećane vrednosti gamaglutamil-transferaze[3]; promenjene vrednosti testova funkcije jetre[3]			

[1]Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (vrednost glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.
[2]Profil neželjenih reakcija za rosuvastatin na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog iskustva nakon stavljanja leka u promet.
[3]Ezetimib u monoterapiji. Kod pacijenata koji su uzimali ezetimib (n=2396) zabeležena je veća učestalost neželjenih reakcija nego kod onih koji su uzimali placebo (n=1159).
[4]Istovremena upotreba ezetimiba i statina. Kod pacijenata koji su istovremeno uzimali ezetimib i statin (n=11308) zabeležena je veća učestalost neželjenih reakcija nego kod onih koji su uzimali samo statin (n=9361).
[5]Nakon stavljanja leka u promet zabeležene su dodatne neželjene reakcije ezetimiba. Pošto su ove neželjene Reakcije otkrivene spontanim prijavljivanjem, nije poznata njihova tačna učestalost i ne može da se proceni.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozno zavisna.

<u>*Dejstva na bubrege:*</u> Proteinurija, otkrivena testom sa tračicom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih rosuvastatinom. Promene u koncentraciji proteina u urinu u rasponu od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima, do vrednosti od ++ ili više, zabeležene su, u nekom trenutku tokom lečenja, kod < 1% pacijenata lečenih dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata lečenih dozama od 40 mg. Manje povećanje vrednosti, od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima do vrednosti od +, primećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, sa nastavkom terapije proteinurija se smanjuje ili spontano nestaje. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i dosadašnjih podataka nakon stavljanja leka u promet nije pronađena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega. Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava retka.

<u>*Dejstva na skeletno-mišićni sistem:*</u> Dejstva na skeletne mišiće, na primer mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko, rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, zabeležena su kod pacijenata lečenih rosuvastatinom u svim dozama, a posebno dozama većim od 20 mg.

Dozno zavisno povećanje vrednosti kinin kinaze zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni. Ukoliko su vrednosti kinin kinaze povećane (> 5 x iznad gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.4).

<u>*Dejstva na jetru:*</u> Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, beleži se dozno-zavisno povećanje vrednosti transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

- Seksualna disfunkcija;
- U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugoročne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih renalnih događaja i ozbiljnih hepatičkih događaja (koji se uglavnom pokazuju putem povećanih vrednosti transaminaza jetre) veće su kod upotrebe doze od 40 mg rosuvastatina.

Laboratorijske vrednosti
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, incidenca klinički značajnih povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normalih vrednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su uzimale ezetimib (0,5%), i placeba (0,3%). U ispitivanjima istovremene terapije, incidenca povećanja vrednosti transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib uzimali neki statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su uzimali samo statin ta incidenca bila 0,4%. Ova povećanja su uglavnom bila asimptomatska i nisu bila povezana sa holestazom, a vrednosti su se vratile na početnu vrednost nakon prekida terapije ili nastavka kontinuiranog lečenja (videti odeljak 4.4).

U kliničkim ispitivanjima zabeležene su povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (veće od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su uzimali samo ezetimib u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su uzimali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su istovremeno uzimali ezetimib i statin, u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su uzimali samo statin. Nije zabeleženo povećanje miopatije ili rabdomiolize povezano sa uzimanjem ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Rozor kod dece ispod 18 godina starosti još uvek nisu potvrđeni (videti odeljak 5.1).
Rosuvastatin:
U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se povećanje vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti i mišićni simptomi koji se javljuju nakon fizičkog napora ili povećane fizičke aktivnosti, češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih. U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata bio je sličan kao kod odraslih.

Ezetimib:
Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 17 godina)
U jednoj studiji u kojoj su učestvovali pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina), sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (n=138), povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalih vrednosti, uzastopno) uočeno je kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib, u poređenju sa 0% pacijenata u grupi koja je primala placebo. Nisu zabeležena povećanja vrednosti keratin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad granice normalnih vrednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

U drugoj studiji sprovedenoj na pacijentima u adolescenciji (uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=248), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenta) koji su uzimali ezetimib sa simvastatinom, u poređenju sa 2% (2 pacijenta) pacijenata koji su uzimali samo simvastatin; 2% (2 pacijenta) koji su uzimali ezetimib sa simvastatinom odnosno 0% pacijenata koji su uzimali samo simvastatin imalo je povećane vrednosti keratin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.
Ova klinička ispitivanja nisu bila prikladna za poređenje retkih neželjenih dejstava na lek između ispitivanih grupa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema objavljenih podataka u literaturi o predoziranju rosuvastatinom.
Nema specifične terapije u slučaju predoziranja rosuvastatinom.
U kliničkim ispitivanjima na 15 zdravih ispitanika koji su uzimali ezetimib u dozi od 50 mg dnevno, tokom do 14 dana ili na 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su uzimali ezetimib u dozi od 40 mg dnevno tokom do 56 dana, ezetimib se uopšteno dobro podnosio. U ispitivanjima koja su sprovedena na životinjama nisu zabeleženi toksični efekti nakon propisivanja jednokratnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg na pacovima i miševima, odnosno 3000 mg/kg na psima.
Zabeleženo je samo nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom, a većina tih slučajeva nije bila povezana sa neželjenim dejstvima. Prijavljena neželjena dejstva nisu bila ozbiljna.

U slučaju predoziranja, potrebno je da se primene simptomatske i suportivne mere lečenja. Moraju se pratiti vrednosti funkcionalnih testova jetre i vrednosti kreatin kinaze. Malo je verovatno da će hemodijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji modifikuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG CoA reduktaze u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju lipide u serumu

ATC šifra: C10BA06

Rosuvastatin
Mehanizam dejstva
Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu pretvaranja 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A u mevalonat, koji je prekursor za holesterol. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj LDL receptora na površini ćelija jetre, podstičući tako resorpciju i katabolizam LDL a inhibirajući sintezu VLDL u jetri, smanjujući na taj način ukupni broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamska dejstva
Rosuvastatin smanjuje povećane vrednosti LDL-C (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*, LDL-C),, ukupnog holesterola i triglicerida (TG), a povećava vrednosti HDL-C (engl. *High Density Lipoprotein-Cholesterol*, HDL-C). On takođe smanjuje vrednosti ApoB, holesterol koji ne potiče iz HDL-a (ne-HDLC), VLDL-C (engl. *very low density lipoprotein*, VLDL) i VLDL-trigliceride, a povećava vrednosti ApoA-I (videti Tabelu 1). Rosuvastatin takođe smanjuje sledeće odnose: LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i odnos ne-HDL-C/HDL-C, kao i odnos ApoB/ApoA-I.

Odgovor na dozu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb)
(prilagođena srednja vrednost procentualne promene u odnosu na početne vrednosti))

Doza	N	LDL-C	Total-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

Terapijsko dejstvo se postiže u roku od nedelju dana po započinjanju terapije, a 90% maksimalnog odgovora se postiže nakon 2 nedelje. Maksimalni odgovor se obično postiže nakon 4 nedelje, a nakon toga se održava.

Ezetimib
Ezetimib pripada novoj grupi lekova koji smanjuju vrednost lipida tako što selektivno inhibiraju resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima. Ezetimib je lek za oralnu primenu, a njegov mehanizam dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih grupa lekova koji smanjuju vrednosti holesterola (kao što su to statini, sekvestranti žučnih kiselina [smole], derivati fibrinske kiseline i biljni stanoli). Ciljni molekul ezetimiba je sterolni transporter, Niemann-Pick *C1-Like 1* (NPC1L1), koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola u crevima.

Ezetimib se vezuje na crevnim resicama tankog creva na četkastoj prevlaci i inhibira resorpciju holesterola, što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz creva u jetru. Sa druge strane, statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, različitim mehanizmima dejstva i komplementarnim efektom, ova kombinacija dovodi do smanjenih vrednosti holesterola. U dvonedeljnom kliničkom ispitivanju na 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je u odnosu na placebo grupu, inhibirao resorpciju holesterola iz creva za 54%.

Sprovedeno je više pretkliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom ^{14}C, a da pri tome nije uticao na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili liposolubilnih vitamina A i D.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti direktno zavise od vrednosti ukupnog holesterola i LDL-C, a da su obrnuto proporcionalni vrednostima HDL-C. Primena ezetimiba sa statinom je efikasna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

Istovremena primena rosuvastatina i ezetimiba

Klinička efikasnost
U 6-nedeljnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, ispitivane su bezbednost i efikasnost ezetimiba (u dozi od 10 mg), koji je dodat terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi, a u poređenju sa rosuvastatinom čija je doza titriranjem povećana sa 5 mg na 10 mg ili sa 10 mg na 20 mg (n=440). Zbirni podaci pokazuju da je ezetimib, kada je primenjivan kao dopuna terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi od 5 mg ili 10 mg, smanjio vrednosti LDL holesterola za 21%. Nasuprot tome, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg, dovelo je do smanjenja vrednosti LDL holesterola za 5,7% (razlika između grupa je bila 15,2%, $p<0,001$). Pojedinačno, terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 5 mg dovela je do većeg smanjenja vrednosti LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 10 mg (razlika od 12,3%, $p<0,001$), a terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 10 mg dovela je do većeg smanjenja vrednosti LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 20 mg (razlika od 17,5%, $p<0,001$).

Randomizovana studija u trajanju od šest nedelja, dizajnirana je da ispita bezbednost i efikasnost rosuvastatina datog u monoterapiji u dozi od 40 mg, ili u kombinovanoj terapiji sa ezetimibom u dozi od 10 mg, kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca (n=469). Kod značajno većeg broja pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju rosuvastatin/ezetimib, u odnosu na pacijente koji su uzimali monoterapiju rosuvastatinom, postignute su ciljne vrednosti ATP III LDL holesterola (< 100 mg/dl, 94,0% vs 79,1%, $p<0,001$). U ovoj visoko-rizičnoj populaciji, rosuvastatin, u dozi od 40 mg, bio je efikasan u poboljšanju aterogenog lipidnog profila.

U randomizovanoj, otvorenoj, 12-nedeljnoj studiji, ispitivane su vrednosti smanjene koncentracije LDL holesterola u svakoj terapijskoj grupi (rosuvastatin u dozi od 10 mg plus ezetimib u dozi od 10 mg, rosuvastatin u dozi od 20 mg/ezetimib u dozi od 10 mg, simvastatin u dozi od 40 mg/ezetimib u dozi od 10

mg, simvastatin u dozi od 80 mg/ezetimib u dozi od 10 mg). Smanjenje u odnosu na vrednost pre početka ispitivanja kod primene kombinovane terapije sa rosuvastatinom u malim dozama bilo je 59,7% što je značajno veće u odnosu na primenu kombinovane terapije sa simvastatinom u malim dozama, 55,2% ($p<0,05$). Kombinovana terapija sa rosuvastatinom u velikim dozama dovela je do smanjenja koncentracija LDL holesterola od 63,5%, u poređenju sa smanjenjem od 57,4% kod primene kombinovane terapije sa simvastatinom u velikim dozama ($p<0,001$).

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze za podnošenje rezultata studija sa lekom Rozor u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju povećanih vrednosti holesterola (videti odeljak 4.2 za podatke o upotrebi kod dece).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kombinovana terapija rosuvastatinom i ezetimibom
Istovremena primena rosuvastatina u dozi od 10 mg i ezetimiba u dozi od 10 mg kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, dovela je do povećanja od 1,2 puta u vrednostima AUC rosuvastatina. Ne može da se isključi mogućnost farmakodinamskih interakcija između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu pojave neželjenih dejstava.

Rosuvastatin
Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne upotrebe. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se ekstenzivno preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za protein plazme, pre svega za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma u kojima su korišćeni humani hepatociti pokazuje da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citohromom P450. Glavni izoenzim CYP2C9 je uključen u metabolizam rosuvastatina a izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorske aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u neizmenjenom obliku putem fecesa (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska srednja vrednost klirensa iz plazme iznosi približno 50 litara na sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetri uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za izlučivanje rosuvastatina putem jetre.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri se ne menjaju nakon uzimanja višestrukih dnevnih doza.

Posebne grupe pacijenata
Starost i pol: Nije uočen klinički relevantan uticaj starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Izloženost kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična ili manja nego kod odraslih zdravih ispitanika sa dislipidemijom (videti u nastavku teksta „Pedijatrijska populacija").

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijane i vrednosti AUC i C_{max} kod

ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Koreanci) u poređenju sa ispitanicima bele rase. Kod azijskih Indusa uočeno je približno 1,3 puta povećanje medijane i vrednosti AUC i C_{max}. Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega,blaga do umerena oštećenja funkcije bubrega nije imalo uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su 50% veće nego kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 7 ili manji. Međutim, kod dva ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 8, odnosno 9, uočeno je najmanje dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa ispitanicima koji su imali manji *Child-Pugh* skor. Nema iskustava sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor veći od 9.

Genetski polimorfizam: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik za povećanu izloženost rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi u SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovode se u vezu sa povećanom izloženošću rosuvastatinu (vrednost AUC) u odnosu na SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipove. Ovi specifični genotipovi nisu zapaženi u kliničkoj praksi, ali kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza leka Rozor.

Pedijatrijska populacija: U dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzrasta od 10 do 17 godina ili uzrasta od 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata), pokazano je da je izloženost leku kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili manja od izloženosti leku kod odraslih osoba. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidiva u smislu primenjene doze i vremena lečenja tokom perioda od 2 godine.

Ezetimib

Resorpcija: Nakon oralne upotrebe, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi ezetimib glukuronida (vrednost C_{max}) postiže se za 1-2 sata, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorljivo u vodenim rastvorima koji su pogodni za injekcije.
Istovremena primena sa hranom (hrana bogata mastima, ili nemasni obroci) nije uticala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib može da se uzima sa hranom, ili bez nje.

Distribucija: 99,7% ezetimiba i 88% do 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine humane plazme.

Biotransformacija: Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija faze II), a nakon toga se izlučuje putem žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati leka uočeni u plazmi.
Ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib i ezetimib glukuronid, se sporo eliminišu iz plazme pri čemu je uočeno značajno enterohepatičko kruženje. Poluvreme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija: Nakon oralne upotrebe ezetimiba označenog radioizotopom ^{14}C (u dozi od 20 mg) kod ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% unete radioaktivnosti izmereno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo merljivih vrednosti radioaktivnosti u plazmi.

Posebne grupe pacijenata
Starost i pol: Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su oko 2 puta veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) nego kod mlađih pacijenata (18 do 45 godina starosti). Smanjene koncentracije LDL-C i profil bezbednosti leka su slični kod starijih i mlađih pacijenata koji uzimaju ezetimib. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu leka kod starijih pacijenata. Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su veće kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Smanjene koncentracije LDL-C i profil bezbednosti leka isti su kod muškaraca i žena koji uzimaju ezetimib. Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu leka prema polu pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega: Nakon uzimanja pojedinačne doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, srednja vrednost klirensa kreatinina ClCR ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) srednja vrednost AUC ukupnog ezetimiba povećala se oko 1,5 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce (n=9). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.
U ovoj studiji, samo kod jednog naknadno uključenog pacijenta (nakon presađivanja bubrega a koji je primao više različitih lekova, uključujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre: Nakon uzimanja pojedinačne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost AUC za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave ispitanike. Prvog i četrnaestog dana 14-dnevnog ispitivanja **uzimanja višestrukih doza** ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umerenim **oštećenjem funkcije jetre** (*Child-Pugh* skor 7 do 9), srednja vrednost AUC ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća nego kod zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor >9), ne preporučuje se propisivanje leka Rozor ovim pacijentima (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija:
Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece uzrasta ≥ 6 godina i kod odraslih osoba. Nema podataka o farmakokinetici leka kod dece mlađe od 6 godina. Klinička iskustva sa decom i adolescentima uključuju pacijente sa familijarnom homozigotnom hiperholesterolemijom, familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, ili sitosterolemijom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima sprovedenim istovremenom terapijom ezetimibom i statinima uočeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one karakteristično povezane sa primenom statina. Neki od toksičnih efekata bili su izraženiji od onih zabeleženih tokom primene statina u monoterapiji. Ovo se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama do kojih dolazi tokom istovremene terapije. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. U ispitivanjima sprovedenim na pacovima je zabeležena miopatija tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta veće od vrednosti AUC za statine i 500 do 2000 puta veće od vrednosti AUC za aktivne metabolite).
U nizu *in vivo* i *in vitro* testova ezetimib, primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu karcinogenost ezetimiba bili su negativni.
Istovremena upotreba ezetimiba i statina nije imala teratogeni efekat na pacovima. Kod skotnih kunića uočen je manji broj deformiteta skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni pršljenovi, smanjen broj kaudalnih pršljenova).

Rosuvastatin: Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu sprovedeni specifični testovi za dejstvo na hERG. Neželjene reakcije nisu zabeležene tokom kliničkih studija, ali su primećene pri vrednostima izloženosti sličnim kliničkoj izloženosti: u ispitivanjima toksičnosti nakon uzimanja ponovljenih doza, primećene su histopatološke promene na jetri, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina, a uočene su na miševima, pacovima i u nešto manjoj meri, u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama, kod majmuna i pasa, uočeno je toksično

dejstvo na testise. Reproduktivna toksičnost, pri dozama toksičnim za majku kod kojih je sistemska izloženost leku bila nekoliko puta veća od izloženosti pri terapijskim dozama je bila očigledna kod pacova kod kojih je uočen smanjen broj mladunaca u okotu, smanjena telesna masa mladunaca i smanjeno preživljavanje mladunčadi.

Ezetimib: Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Ispitivanja sprovedena na psima koji su ezetimib uzimali 4 nedelje (u dozi od ≥ 0,03 mg/kg dnevno), koncentracija holesterola u cističnom kanalu i žučnoj kesici porasla je za faktor od 2,5 do 3,5. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba i do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze, ili drugih efekata na jetru i žuč. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanih sa uzimanjem ezetimiba u terapijskim dozama.
Ezetimib nije ispoljio nikakav efekat na plodnost mužjaka ili ženki pacova, niti se pokazao teratogenim na pacovima ili kunićima i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod skotnih ženki pacova i kunića koje su uzimale višestruke doze leka od 1000 mg/kg na dan. Istovremena upotreba ezetimiba i lovastatina dovela je do smrtonosnih efekata na embrion.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rozor, 10 mg/10 mg, film tablete
Rosuvastatin-jezgro film tablete
Skrob, preželatinizovan,
Celuloza, mikrokristalna (E460),
Meglumin,
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat (E341)
Krospovidon (Tip A) (E1202)
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
Natrijum-stearilfumarat

Ezetimib-jezgro film tablete
Manitol (E421),
Butilhidroksianizol (E320),
Natrijum-laurilsulfat (E487),
Kroskarmeloza-natrijum (E468),
Povidon (K-30) (E1201),
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172),
Magnezijum-stearat (E470 b),
Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete
Opadry Pink 03F540068:
Hipromeloza 2910 (E464),
Titan-dioksid (E171),
Makrogol 4000 (E1521),
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Rozor, 20 mg/10 mg, film tablete
Rosuvastatin-jezgro film tablete
Skrob, preželatinizovan,
Celuloza, mikrokristalna (E460),
Meglumin,
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat (E341)
Krospovidon (Tip A) (E1202)
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Natrijum-stearilfumarat

Ezetimib-jezgro film tablete
Manitol (E421),
Butilhidroksianizol (E320),
Natrijum-laurilsulfat (E487),
Kroskarmeloza-natrijum (E468),
Povidon (K-30) (E1201),
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172),
Magnezijum-stearat (E470 b),
Natrijum-stearilfumarat

Film (obloga) tablete
Opadry Pink 03F540068:
Hipromeloza 2910 (E464),
Titan-dioksid (E171),
Makrogol 4000 (E1521),
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka Rozor 10 mg/10 mg film tablete je 3 godine.
Rok upotrebe leka Rozor 20 mg/10 mg film tablete je 3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Rozor, 10 mg/10 mg, film tablete
Rozor, 20 mg/10 mg, film tablete
Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

VIATRIS HEALTHCARE D.O.O.
Beograd – Novi Beograd
Bulevar Mihajla Pupina 115a

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Rozor, 10 mg/10 mg, film tablete: 001010085 2025
Rozor, 20 mg/10 mg, film tablete: 001010265 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.07.2020.
Datum poslednje obnove dozvole: 15.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.