SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Roxera® Plus, 5 mg/10 mg, film tablete
Roxera® Plus, 10 mg/10 mg, film tablete
Roxera® Plus, 15 mg/10 mg, film tablete
Roxera® Plus, 20 mg/10 mg, film tablete
Roxera® Plus, 40 mg/10 mg, film tablete

INN: rosuvastatin/ezetimib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Roxera Plus, 5 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 10 mg ezetimiba.
Roxera Plus, 10 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 10 mg ezetimiba.
Roxera Plus, 15 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 15 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 10 mg ezetimiba.
Roxera Plus, 20 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 10 mg ezetimiba.
Roxera Plus, 40 mg/10 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	5 mg/10 mg film tablete	10 mg/10 mg film tablete	15 mg/10 mg film tablete	20 mg/10 mg film tablete	40 mg/10 mg film tablete
laktoza	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,84 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Roxera Plus, 5 mg/10 mg, film tablete
Bele ili beličaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom R1 na jednoj strani tablete.
Roxera Plus, 10 mg/10 mg, film tablete
Bledo braonkastožute do bledo braonžute, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom R2 na jednoj strani tablete.
Roxera Plus, 15 mg/10 mg, film tablete
Bledo ružičastonarandžaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom R3 na jednoj strani tablete.
Roxera Plus, 20 mg/10 mg, film tablete
Bledo ružičaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom R4 na jednoj strani tablete.
Roxera Plus, 40 mg/10 mg, film tablete
Bledo sivkastoljubičaste do bledo sivoljubičaste, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa zakošenim ivicama i utisnutom oznakom R5 na jednoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna Hiperholesterolemija/Homozigotna Familijarna Hiperholesterolemija
Lek Roxera Plus je indikovan kao supstituciona terapija uz dijetu i druge nefarmakološke terapije (npr. fizička aktivnost, smanjenje telesne mase), kod odraslih pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) ili homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, koji su već na terapiji i kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola holesterola, kombinacijom ezetimiba i rosuvastatina.
Prevencija kardiovaskularnih događaja
Lek Roxera Plus je indikovan kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je stanje na odgovarajući način kontrolisano rosuvastatinom i ezetimibom primenjenim istovremeno u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lekovi, za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre započinjanja terapije, pacijentu treba propisati standardnu dijetu za smanjenje nivoa holesterola koja treba da se nastavi tokom terapije ovim lekom.
Preporučena doza leka Roxera Plus je jedna tableta dnevno. Lek Roxera Plus se može uzimati u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje.
Pre prelaska na lek Roxera Plus stanje pacijenata mora biti pod kontrolom pomoću utvrđenih doza monokomponentnih lekova, davanim u isto vreme. Doza leka Roxera Plus mora biti zasnovana na dozama kombinaciji doza pojedinačnih komponenti u trenutku prelaska na kombinovanu terapiju.
Lek Roxera Plus nije pogodan za započinjanje terapije. Započinjanje terapije ili prilagođavanje doze, ako je potrebno, mora se vršiti isključivo sa monokomponentim lekovima, davanim u isto vreme , a tek nakon utvrđivanja odgovora na primenjene doze, moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Istovremena primena sa sekvestrantima (odstranjivačima) žučnih kiselina
Dozu leka Roxera Plus treba uzeti najmanje 2 sata pre ili 4 sata posle primene sekvestranta žučnih kiselina (videti odeljak 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe
Preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina kod pacijenata starijih od 70 godina (videti odeljak 4.4). Druga prilagođavanja doze nisu neophodna u vezi sa starošću.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Upotreba leka Roxera Plus kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana u svim dozama (videti odeljke 4.3. i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child Pugh* skorom 5-6. Međutim, primećena je povećana sistemska izloženost kod pacijenata sa *Child Pugh* skorom 8 i 9 (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata treba proceniti funkciju bubrega (videti odeljak 4.4). Nema iskustava sa rosuvastatinom kod ispitanika sa *Child Pugh* skorom iznad 9.
Ne preporučuje se terapija lekom Roxera Plus kod pacijenata sa umerenim (*Child Pugh* skorom 7 do 9) ili ozbiljnim (*Child Pugh* skor veći od 9) disfunkcijom jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Roxera Plus je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa

Zabeležena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu kod ispitanika azijskog porekla (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza kod pacijenata azijskog porekla je 5 mg. Doza od 40 /10 mg je kontraindikovana kod ovih pacijenata.

Genetski polimorfizam
Poznato je da određene vrste genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Pacijentima za koje se zna da imaju ove specifične vrste polimorfizma, preporučuju se manje dnevne doze rosuvastatina.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju
Preporučena početna doza kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju je 5 mg rosuvastatina (videti odeljak 4.4). Kod nekih od ovih pacijenata doza od 40 mg/10 mg rosuvastatina je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Istovremena terapija
Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) povećava se kada se rosuvastatin uzima istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usled interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom, videti odeljke 4.4 i 4.5). Kada god je to moguće, trebalo bi razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije rosuvastatinom. U slučaju kada je istovremena primena ovih lekova sa rosuvastatinom neizbežna, mora se pažljivo proceniti odnos rizika i koristi istovremene terapije kao i prilagođavanje doziranja rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Roxera Plus kod dece uzrasta ispod 18 godina, još uvek nisu utvrđeni. Ne preporučuje se primena leka Roxera Plus kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Način primene
Za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Roxera Plus je kontraindikovana kod:

- pacijenata sa preosetljivošću na aktivne supstance (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre uključujući neobjašnjiv, perzistentan porast vrednosti transaminaza u serumu, kao i svako povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je veće od tri puta od gornje granice normalnih vrednosti (GGN);
- pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min);
- pacijenata sa miopatijom;
- pacijenata koji istovremeno uzimaju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (videti odeljak 4.3);
- pacijenata koji istovremeno uzimaju ciklosporin;
- tokom trudnoće i laktacije i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

Doza leka Roxera Plus od 40/10 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ovi faktori uključuju:
- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min);
- hipotiroidizam;
- ličnu ili porodičnu anamnezu sa naslednim poremećajima mišića;
- raniju pojavu mišićne toksičnosti sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratima;
- zloupotrebu alkohola;
- situacije kada se može javiti povećanje koncentracije u plazmi;
- pacijente azijatskog porekla;
- istovremenu upotrebu fibrata

(videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstva na bubrege
Proteinurija, otkrivena test trakom, pretežno tubularnog porekla, primećena je kod pacijenata koji su lečeni većim dozama rosuvastatina, naročito dozom od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna ili povremena. Pokazalo se da se sa pojavom proteinurije nije moglo predvideti akutno ili progresivno oboljenje bubrega (videti odeljak 4.8). Stopa prijavljivanja ozbiljnih renalnih događaja u upotrebi nakon pojave leka na tržištu bila je veća sa dozom od 40 mg rosuvastatina. Treba razmotriti procenu funkcije bubrega tokom rutinskih pregleda pacijenta koji se leče dozom rosuvastatina od 40 mg.

Delovanje leka na skeletne mišiće
Efekti rosuvastatina na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija i, retko, rabdomioliza zabeleženi su kod pacijenata lečenih rosuvastatinom sa svim dozama, a posebno sa dozama > 20 mg.
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 povećanim 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 lekom Roxera Plus treba reći da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima, ili pojavu slabosti ili osetljivosti u mišićima (videti odeljak 4.8).

Merenje kreatin kinaze
Vrednosti 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 (veće 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti GGN) posle 5–7 dana treba ponoviti test da bi se ovi rezultati potvrdili. Ako ponovljeni test pre uvođenja terapije potvrdi da su vrednosti CK veće 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti GGN, terapiju ne treba ni započinjati.

Pre primene terapije
Lek Roxera Plus, kao i druge lekove koji sadrže inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:
- oštećenje funkcije bubrega;
- hipotiroidizam;
- lična ili porodična anamneza naslednih oboljenja mišića;
- prethodno prisutno stanje mišićne toksičnosti tokom primene nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata;
- zloupotrebu alkohola;
- starost pacijenata preko 70 godina;
- situacije u kojima može doći do povećanih koncentracija leka u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2);
- istovremenu upotrebu fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako 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
Pacijentima treba reći da odmah prijave neobjašnjiv bol u mišićima, slabost ili grčeve, naročito ako su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba kontrolisati vrednosti kreatinin kinaze. Terapiju treba obustaviti ako su vrednosti kreatinin kinaze značajno povećane (više od 5 iznad gornje granice od normalnih vrednosti) ili ako su mišićni simptomi teški i ako uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak iako su vrednosti kreatinin kinaze povećane 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu

normalnih vrednosti. Rutinsko praćenje vrednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih pacijenata, nije opravdano.
Veoma retko zabeleženi su slučajevi imunsko posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) tokom ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM se klinički ispoljava proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatinin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim istraživanjima nije bilo dokaza o povećanju dejstva na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata lečenih rosuvastatinom i istovremenom terapijom. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije bila je primećena kod pacijenta koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija leka Roxera Plus i gemfibrozila. Korist od dodatnih izmena nivoa lipida kombinovanom upotrebom leka Roxera Plus sa fibratima ili niacinom treba pažljivo proceniti u odnosu na potencijalne rizike ovih kombinacija. Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana kod istovremene primene fibrata (videti odeljke 4.5. i 4.8).

Lek Roxera Plus 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 Roxera Plus se ne sme uzimati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili u roku od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se primena sistemske fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinom treba prekinuti tokom čitavog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa fatalnim ishodom) kod pacijenata koji su u kombinaciji dobijali fusidinsku kiselinu i statine (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da hitno potraže medicinsku pomoć ako osete bilo koji simptom slabosti, bola ili osetljivosti u mišićima

Terapija statinima može ponovo da se uvede sedam dana nakon uzimanja poslednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim slučajevima, kada je potrebna dugotrajna sistemska primena fusidinske kiseline, npr. u terapiji ozbiljnih infekcija, potrebu za istovremenom primenom leka Roxera Plus i fusidinske kiseline treba razmotriti isključivo od slučaja do slučaja i primenjivati je pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Dejstva na jetru
Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, lek Roxera Plus treba pažljivo propisivati kod pacijenata koji konzumiraju povećane količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se da se testovi funkcije jetre urade pre započinjanja terapije i 3 meseca nakon započinjanja terapije. Lek Roxera Plus treba obustaviti ili smanjiti dozu ako su vrednosti transaminaza u serumu tri puta veća od gornje granice normalnih vrednosti, potrebno je obustaviti uzimanje rosuvastatina ili smanjiti primenjenu dozu. Stopa prijavljivanja ozbiljnih hepatičkih događaja (koji se uglavnom sastoje od povećanih hepatičkih transaminaza) kod primene nakon pojave leka na tržištu bila je veća sa dozom od 40 mg rosuvastatina.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom prouzrokovanom hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije lekom Roxera Plus treba prvo lečiti primarno oboljenje.

U kontrolisanim istraživanjima istovremene primene kod pacijenata koji su dobijali ezetimib sa statinom, primećeno je stalno povećanje vrednosti transaminaza (veće od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti [GGN]). Ispitivanja funkcije jetre treba sprovesti na početku terapije lekom Roxera Plus (videti odeljak 4.8).

Rasa
Farmakokinetička istraživanja sa rosuvastatinom pokazuju povećanu izloženost kod ispitanika azijskog porekla u poređenju sa belom rasom (videti odeljak 4.2, odeljak 4.3 i odeljak 5.2).

Inhibitori proteaze
Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu je primećena kod ispitanika koji su dobijali rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji sa ritonavirom. Treba uzeti u obzir i korist od smanjenja nivoa lipida primenom rosuvastatina kod pacijenata sa HIV infekcijom koji su na terapiji inhibitorima proteaze i potencijal za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom uvođenja i titracije doza rosuvastatina kod pacijenata koji se leče inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaze, bez prethodnog prilagođavanja doze rosuvastatina (videti odeljke 4.2 i 4.5).

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
Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini kao grupa lekova izazivaju povećanje vrednosti glukoze u krvi i, kod nekih pacijenata sa visokim rizikom od nastanka dijabetesa, mogu da dovedu do takvih vrednosti hiperglikemije, koju treba lečiti kao dijabetes. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi po značaju ovaj rizik, i zato on ne treba da bude razlog za prekidanje terapije statinima. Pacijente sa rizikom (nivo 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 studiji JUPITER zabeležena je ukupna učestalost dijabetes melitusa od 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u grupi pacijenata koja je dobijala placebo, uglavnom kod pacijenata sa preprandijalnom glukozom 5,6 do 6,9 mmol/L.

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

Ciklosporin
Treba biti oprezan kada se započinje terapija lekom Roxera Plus kada pacijent uzima ciklosporin.
Kod ovih pacijenata, koji dobijaju lek Roxera Plus i ciklosporin, treba pratiti koncentracije ciklosporina (videti odeljak 4.5).

Antikoagulansi
Ako se Roxera Plus primenjuje istovremeno sa varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, treba na odgovarajući način pratiti internacionalni normalizovani odnos (engl. *international normalized ratio*, INR) (videti odeljak 4.5).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Roxera Plus sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo istovremeno primenjenih drugih lekova na rosuvastatin

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti PIK-a za rosuvastatin su

bile prosečno 7 puta veće od onih koje su primećene kod zdravih ispitanika (videti tabelu 1). Rosuvastatin je kontraindikovan kod pacijenta koji istovremeno dobijaju ciklosporin (videti odeljak 4.3).
Istovremena primena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.
U ispitivanju koje je sprovedeno na osam pacijenata nakon transplantacije 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 PIK 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 primali 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 primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda na 12 zdravih ispitanika, primena ezetimiba u dozi od 20 mg dnevno, tokom 8 dana, sa jednokratnom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana ispitivanja, rezultiralo je prosečnim povećanjem PIK 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 primenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu kod pacijenata sa presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju
Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primena inhibitora proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u farmakokinetičkom istraživanju istovremena primena 10 mg rosuvastatina i kombinovanog leka sa dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira / 100 mg ritonavira) kod zdravih ispitanika bilo je povezana sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK-a rosuvastatina, odnosno sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Istovremena primena 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).

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući transporter hepatičkog preuzimanja OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primena rosuvastatina sa lekovima koji inhibiraju ove transportne proteine može da dovede do povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4, i 4.5 Tabela 1).

Fibrati: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti C_{max} i PIK-a za rosuvastatin (videti odeljak 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se farmakokinetički relevantne interakcije sa fenofibratima, međutim, mogu se javiti farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i niaacin (nikotinska kiselina) u dozama za smanjenje nivoa lipida (veće ili jednake od 1 g/dnevno) povećavaju rizik za nastanak miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zato što oni mogu da izazovu miopatiju i kada se daju samostalno. Doza od 40/10 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti odeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti dozom od 5 mg.

Kod pacijenata koji primaju fenofibrate i ezetimib, lekar bi trebao da bude svestan mogućeg rizika od holelitijaze i oboljenja žučne kese (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji primaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese a terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena fenofibrata ili gemfibrozila dovodi do umerenog povećanja koncentracije ezetimiba (približno oko 1,5 odnosno 1,7 puta). Istovremena primena ezetimiba sa drugim fibratima nije ispitivana.

Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč, što dovodi do pojave holelitijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je povremeno doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči ali ovaj efekat nije uočen kod svih životinjskih vrsta (videti odeljak 5.3). Ipak, ne može se isključiti mogućnost rizika za

stvaranje žučnih kamenaca tokom primene ezetimiba u terapijskim dozama.

Fusidinska kiselina
Rizik za pojavu miopatije, uključujući rabdomiolizu, može da se poveća ako se sistemska primena fusidinske kiseline kombinuje sa istovremeno primenjenim 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. Ako je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna treba obustaviti terapiju rosuvastatinom tokom celokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. **Takođe videti odeljak 4.4.**

Ostale interakcije
Antacid: Istovremena primena rosuvastatina sa suspenzijama antacida koje sadrže aluminijum i magnezijum hidroksid dovela je do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid primeni 2 sata posle uzimanja leka Roxera Plus. Klinički značaj ove interakcije nije ispitivan.

Antikoagulansi i antagonisti vitamina K:
Istovremena primena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajno dejstvo na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme u studiji na dvanaest zdravih, odraslih muškaraca.
Međutim, bilo je izveštaja o povećanom internacionalnom normalizovanom odnosu (INR) nakon pojave leka na tržištu kod pacijenata kod kojih je ezetimib dodat varfarinu ili fluindionu. Ako se lek Roxera Plus uzima istovremeno sa varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluinidinom, treba na odgovarajući način pratiti INR (videti odeljak 4.4).

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, uvođenje terapije ili povećavanje doze leka Roxera Plus kod pacijenata koji istovremeno dobijaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *international normalized ratio*, INR). Prekid terapije ili smanjenje doze leka Roxera Plus može da dovede do smanjenja INR-a. U ovim situacijama, poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja od 20% vrednosti PIK-a i smanjenja od 30% vrednosti C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može biti posledica povećanog motiliteta creva izazvanog eritromicinom.

Enzimi citohroma P450: Rezultati istraživanja u *in vitro* i *in vivo* uslovima pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citohrom P450. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat ovih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije sa lekovima kao posledica metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i/ili flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

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

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije ne očekuju se klinički značajne interakcije sa digoksinom.

Oralna kontraceptivna sredstva / terapija za nadoknadu hormona (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovela je do povećanja vrednosti PIK-a za etinil-estradiol od 26% i za norgestrel od 34%. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba imati u vidu prilikom odabira doze oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za osobe koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i terapiju za nadoknadu hormona (HST), pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Ova kombinacija je u velikoj meri bila korišćena kod žena u kliničkim istraživanjima i bila je dobro podnošljiva.

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti i Tabelu 1): Kada je neophodna istovremena primena rosuvastatina sa drugim lekovima za koje se zna da povećavaju izloženost

rosuvastatinu, moraju se prilagoditi doze rosuvastatina. Započnite sa dozom od 5 mg rosuvastatina jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (PIK) približno 2 puta ili veće. Maksimalna dnevna doza rosuvastatina se mora prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne bude veća od izloženosti sa dnevnom dozom rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez interreagujućih lekova, na primer, doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 put).

Ukoliko je primećeno da lek povećava vrednosti površine ispod krive (PIK) rosuvastatina manje od 2 puta, početnu dozu je potrebno smanjiti, ali uz oprez ukoliko je povećanje doze rosuvastatina preko 20 mg.

Tabela 1. Dejstva istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; u opadajućem redosledu) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

2-puta ili više od 2 puta povećanje vrednosti PIK rosuvastatina		
Režim doziranja leka sa kojim rosuvastatin izaziva interakvciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promena vrednosti PIK* rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno, 15 dana	10 mg, pojedinačna doza	7,4-puta ↑
Ciklosporin 75 mg – 200 mg, dva puta dnevno, 6 meseci	10 mg jednom dnevno, 10 dana	7,1-puta ↑
Darolutamide 600 mg dva puta dnevno, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5,2-puta ↑
Regorafenib 160 mg, jednom dnevno, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1-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 ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2,1-puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, i dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2-puta ↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9-puta ↑
Uvećanje manje od 2 puta vrednosti PIK rosuvastatina		
Režim doziranja leka sa kojim rosuvastatin izaziva interakvciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promena vrednosti PIK* rosuvastatina
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 dostupno	1,4-puta ↑
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4-puta↑**
Ezetimib 10 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg, jednom dnevno, 14 dana	1,2-puta ↑**
Smanjenje vrednosti PIK rosuvastatina		
Režim doziranja leka sa kojim rosuvastatin izaziva interakvciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promena vrednosti PIK* rosuvastatina
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

* Podaci izraženi kao višestruka promena predstavljaju jednostavan odnos između primene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno.

Podaci izraženi kao % promene predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samog rosuvastatina.

Povećanje je prikazan kao ″↑″, bez promene kao ″↔″ a smanjenje kao ″↓″

**Sprovedeno je više studija interakcija sa različitim dozama rosuvastatina, u tabeli je prikazan najznačajniji odnos

PIK = površina ispod krive; OD=jednom; BID= dva puta; TID=tri puta; QID= četiri puta dnevno

---

Sledeći lekovi/kombinacije lekova nemaju klinički značajan uticaj na PIK rosuvastatina pri istovremenoj primeni: Aleglitazar 0,3mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg, dva puta dnevno, 7 dana; Flukonazol 200mg, jednom dnevno, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, 8 dana; Ketokonazol 200 mg, dva puta dnevno, 7 dana; Rifampin 450 mg, jednom dnevno, 7 dana; Silimarin 140 mg, dva puta dnevno, 5 dana.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonogestrel), glipizida, tolbutamida ili midazolama, tokom istovremene primene. Kada je cimetidin primenjivan istovremeno sa ezetimibom, nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

Pedijatrijska populacija: Studije interakcije su sprovedene samo na odraslim pacijentima. Stepen interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena lek Roxera Plus je kontraindikovana u periodu trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste odgovarajuću kontracepciju.

Pošto su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze prevazilazi prednosti terapije tokom trudnoće. Istraživanja na životinjama pružila su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće tokom upotrebe leka Roxera Plus, terapiju treba odmah prekinuti.

Nema dostupnih kliničkih podataka o primeni ezetimiba u periodu trudnoće.

Ispitivanja ezetimiba na životinjama primenjenog kao monoterapija, nisu pokazala direktno ili indirektno štetno dejstvo leka na trudnoću, razvoj embriona i ploda, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3)

Dojenje

Lek Roxera Plus se ne sme koristiti tokom dojenja. Rosuvastatin se izlučivao u mleko ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju rosuvastatina u majčino mleko.(videti odeljak 4.3).

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova, rosuvastatin u većim dozama ispoljava toksično dejstvo na testise kod majmuna i pasa (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju rosuvastatina ili ezetimiba na sposobnost 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

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije sa rosuvastatin/ezetimibom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:
- veoma često (≥ 1/10);
- često (≥ 1/100 do < 1/10);
- povremeno (≥ 1/1.000 do < 1/100);
- retko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000);
- veoma retko (< 1/10.000);
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Sažetak bezbednosnog profila
Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri uzimanju rosuvastatinom su obično blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim istraživanjima manje od 4% pacijenata lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

Profil neželjenih reakcija za rosuvastatin je zasnovan na podacima iz kliničkih ispitivanja i obimnog iskustva nakon pojave leka na tržištu. Primećene su neželjene reakcije za ezetimib kod pacijenata lečenih ezetimibom (N=2396), a sa većom incidencom nego sa placebom (N=1159) ili kod pacijenata lečenih ezetimibom i statinom zajedno (N=11308), a sa većom incidencom nego kad je statin primenjen samostalno (N=9361). Neželjene reakcije zabeležene nakon pojave leka na tržištu za ezetimib su zasnovane na izveštajima vezanim za ezetimib koji je bio primenjen samostalno ili sa statinom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 2. Neželjene reakcije su zasnovane na podacima iz kliničkih ispitivanja i iz iskustva nakon pojave leka na tržištu.

MedDRA klasifikacija po sistemima organa	**Neželjena dejstva**	**Učestalost**	
		Rosuvastatin	**Ezetimib**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija	retko	nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	reakcije preosetljivosti uključujući angioedem	retko	nepoznato
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus tip1	često	–
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjenje apetita	-	povremeno
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato	nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	često	često
	vrtoglavica	često	nepoznato
	polineuropatija	veoma retko	–
	gubitak pamćenja	veoma retko	–
	periferna neuropatija	nepoznato	–
	poremećaji sna (uključujući nesanicu i noćne more)	nepoznato	–
	parestezija	–	povremeno
Vaskularni poremećaji	naleti vrućine, hipertenzija	-	povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	nepoznato	povremeno
	dispneja	nepoznato	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija	često	nepoznato
	mučnina	često	povremeno
	bol u abdomenu	često	često

	pankreatitis	retko	nepoznato
	dijareja	nepoznato	često
	suva usta	–	povremeno
	gastritis	–	povremeno
	nadimanje	-	često
	dispepsija, gastroezofagealni refluks	-	povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	povećanje vrednosti transaminaza jetre	retko	–
	žutica	veoma retko	–
	hepatitis	veoma retko	nepoznato
	holelitijaza	–	nepoznato
	holecistitis	–	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritis	povremeno	povremeno
	osip	povremeno	povremeno
	urtikarija	povremeno	povremeno
	Steven-Johnson-ov sindrom	nepoznato	–
	multiformni eritem	–	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija	često	često
	miopatija (uključujući miozitis)	retko	nepoznato
	rabdomioliza	retko	nepoznato
	artralgija	veoma retko	povremeno
	imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija	nepoznato	–
	poremećaji tetiva, ponekad komplikovani rupturom	nepoznato	–
	bol u leđima	–	povremeno
	slabost mišića	–	povremeno
	bol u ekstremitetima	–	povremeno
	mišićni spazam, bolovi u vratu	–	nepoznato
	sindrom sličan lupusu, ruptura mišića	retko	–
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	hematurija	veoma retko	–
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	ginekomastija	veoma retko	–
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija	često	povremeno
	edem	nepoznato	-
	periferni edem	-	povremeno
	zamor	-	često
	bol u grudima, bol	-	povremeno
Ispitivanja	povećanje vrednosti ALT i/ili AST povećanje vrednosti kreatin kinaze, gamaglutamiltransferaze, poremećaj laboratorijskih testova funkcije jetre	–	često

1 Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (preprandijalna glukoza ≥ 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m^2, povećani nivo triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih reakcija sa rosuvastatinom teži da bude zavisna od doze.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Dejstva na bubrege: Proteinurija, otkrivena testom sa tračicom i pretežno tubularna po poreklu, zabeležena je kod pacijenata lečenih rosuvastatinom. Promene u koncentraciji proteina u urinu 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 sa 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, proteinurija se smanjila ili nestala spontano, sa nastavkom terapije. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i dosadašnjih podataka nakon stavljanja leka u promet, nije utvrđena uzročna povezanost proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Hematurija je takođe bila zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost ove pojave retka.

Dejstva na skeletne mišiće: Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, retko, rabdomioliza sa akutnom insuficijencijom bubrega ili bez nje, zabeležena su kod pacijenata lečenih rosuvastatinom u svim dozama, a naročito dozama većim 20 mg.

Primećeno je povećanje vrednosti kreatin kinaze (CK) zavisno od doze kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin. Većina ovih slučajeva je bila blaga, asimptomatska i prolazna. Ako su vrednosti CK povećane (više od 5 puta od gornjr granice normalnih vrednosti GGN), terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.4).

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

Pri upotrebi nekih statinima zabeležena su sledeća neželjena dejstva:
- seksualna disfunkcija,
- u izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize i ozbiljnih događaja povezanih sa bubrezima i jetrom (koji se uglavnom sastoje od povećanih vrednosti transaminaza jetre) veće su kod primene doze od 40 mg rosuvastatina.

<u>Laboratorijske vrednosti</u>
U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije sa ezetimibom, incidenca klinički značajnih povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normalih vrednosti, GGN uzastopno) bila je slična između grupa koje su uzimale ezetimiba (0,5%) i placebo (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 bila obično 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 kreatinin fosfokinaze CPK (više od 10 puta iznad gornjr granice normalnih vrednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenata koji su uzimali samo ezetimib u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su uzoimali placebo i 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 zabeležen porast miopatije ili rabdomiolize povezane sa primenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (videti odeljak 4.4).

<u>Pedijatrijska populacija</u>
Povećanje koncentracije kreatin kinaze veće od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti GGN i mišićni simptomi koji se javljaju nakon fizičkog napora ili povećane fizičke aktivnosti, češće se javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih u kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje (videti odeljak 4.4). Bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata bio je sličan kao i kod odrasle populacije.

U ispitivanju sa ezetimibom koje je uključivalo pedijatrijsku populaciju (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, GGN, uzastopno) uočeno je kod 1,1% (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib u poređenju sa 0% pacijenata u grupi koja je uzimala placebo. Nisu zabeležena povećanja vrednosti kreatinin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

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

Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i, po potrebi, preduzeti suportivne mere.

Rosuvastatin
Treba pratiti funkciju jetre i koncentraciju kreatin kinaze (CK). Nije verovatno da hemodijaliza može biti od koristi za eliminaciju rosuvastatina.

Ezetimib
U kliničkim ispitivanjima, primena ezetimiba od 50 mg/dnevno kod 15 zdravih ispitanika i do 14 dana ili 40 mg/dnevno kod 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i do 56 dana, bila je uopšteno dobro tolerisana. Kod životinja nije primećena toksičnost nakon pojedinačnih oralnih doza od 5 000 mg/kg ezetimiba kod pacova i miševa i 3 000 mg/kg kod pasa.

Zabeleženo je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom. Većina njih nije bila povezana sa neželjenim reakcijama. Prijavljene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koja smanjuju nivoe lipida u serumu; 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-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, prekursor za holesterol. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija, pojačavajući preuzimanje i katabolizam LDL-a i inhibira hepatičku sintezu VLDL-a, smanjujući na taj način ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamska dejstva
Rosuvastatin smanjuje povećane nivoe LDL holesterola, ukupni holesterol i trigliceride i povećava nivoe HDL holesterola.

On takođe smanjuje vrednosti ApoB, holesterol koji ne potiče iz HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a povećava vrednosti ApoA-I (videti Tabelu 3). Rosuvastatin takođe smanjuje odnose LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i odnos neHDL-C/HDL-C kao i odnos ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Odgovor na dozu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tipa IIa i IIb) (prilagođen prosečan procenat promene u odnosu na vrednost pre početka lečenja)

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	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapijsko dejstvo je postignuto u roku od nedelju dana nakon započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora dostignuto je za 2 nedelje. Maksimalni odgovor se obično dostiže za 4 nedelje i održava se nakon toga.

Klinička efikasnost i bezbednost
Rosuvastatin je efikasan kod odraslih osoba sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, bez obzira na rasu, pol ili starost, kao i kod posebnih populacija kao što su pacijenti sa dijabetesom ili familijarnom hiperholesterolemijom.

Na osnovu podataka udružene faze III, pokazalo se da je rosuvastatin efikasan u lečenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (prosečna vrednost pre terapije LDL-C oko 4,8 mmol/L) do priznatih ciljnih vrednosti Evropskog udruženja za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society – EAS*; 1998); oko 80% pacijenata lečenih sa 10 mg dostiglo je ciljnu vrednost prema EAS za nivo LDL-C (< 3 mmol/L).

U velikom ispitivanju, 435 pacijenta sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzimalo je rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po režimu ubrzane titracije. Pokazalo se da sve doze imaju korisna dejstva na parametre lipida i postizanje ciljnih vrednosti. Nakon titracije na dnevnu dozu od 40 mg (12 nedelja terapije), LDL-C je bio smanjen za 53%. 33% pacijenata dostiglo je smernice EAS za nivo LDL-C (< 3 mmol/L).

U otvorenom ispitivanju sa ubrzanom titracijom kod 42 pacijenta sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom praćen je odgovor na rosuvastatin 20–40 mg. U ukupnoj populaciji, prosečno smanjenje LDL-C bilo je 22%.

Ezetimib

Mehanizam dejstva
Ezetimib predstavlja novu klasu jedinjenja za snižavanje lipida koji selektivno inhibira intestinalnu resorpciju holesterola i povezanih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan, ima mehanizam delovanja koji se razlikuje od drugih klasa jedinjenja za snižavanje holesterola (npr. statini, sekvestranti žučne kiseline [smole], derivati fibrinske kiseline i biljni stanoli). Molekularni cilj ezetimiba je transporter sterola NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), koji je odgovoran za intestinalno preuzimanje holesterola i fitosterola.

Ezetimib koji se lokalizuje na mikroresicama tankog creva i inhibira resorpciju holesterola dovodi do smanjenja prenosa intestinalnog holesterola u jetru. Statini smanjuju sintezu holesterola u jetri i zajedno sa ovim odvojenim mehanizmom obezbeđuju komplementarno smanjenje holesterola. U kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 nedelje sa 18 hiperholesterolemičkih pacijenata, ezetimib je inhibirao intestinalnu resorpciju holesterola za 54% u poređenju sa placebom.

Farmakodinamski efekti

Izvršena je serija pretkliničkih ispitivanja da bi se odredila selektivnost ezetimiba za inhibiranje resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju [14C] obeleženog holesterola bez dejstva na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil-estradiola ili vitamina A i D rastvorljivih u mastima.

U epidemiološkim ispitivanjima je utvrđeno da kardiovaskularni morbiditet i mortalitet variraju u direktnoj zavisnosti od ukupnog i LDL holesterola i da su obrnuto proporcionalni koncentraciji HDL holesterola.

Primena ezetimiba sa statinom je efikasna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenta sa koronarnom bolešću srca i događajima povezanim sa akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

Klinička efikasnost i bezbednost
U kontrolisanim kliničkim istraživanjima, ezetimib, ili u obliku monoterapije ili primenjen zajedno sa statinom, značajno je smanjio ukupni holesterol (total C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) i trigliceride (TG), a povećao HDL-C kod pacijenata sa hiperholesterolemijom.

Primarna hiperholesterolemija
U dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom placebom u trajanju od 8 nedelja, 769 pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su već dobijali monoterapiju statinom i nisu ostvarili ciljne vrednosti za LDL-C po Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu (*National Cholesterol Education Program – NCEP*; 2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], u zavisnosti od karakteristika pre početka lečenja), slučajnim uzorkom su raspoređeni ili u grupu koja je primala ezetimib od 10 mg ili placebo, kao dodatak njihovoj tekućoj terapiji statinom.

Među pacijentima lečenim statinima koji nisu postigli ciljnu vrednost LDL-C na početku lečenja (~82%), značajno više pacijenata raspoređenih na ezetimib dostiglo je ciljni nivo LDL-C na kraju istraživanja (72%) u poređenju sa pacijentima koji su raspoređeni na placebo (19%). Odgovarajuće smanjenje LDL-C bilo je značajno različito (25% za ezetimib u odnosu na 4% za placebo). Osim toga, ezetimib, dodat u tekuću terapiju statinom, značajno je smanjio ukupni holesterol, Apo B, TG i povećao HDL-C u poređenju sa placebom.
Kada je ezetimib dodat terapiji statinom, smanjio je medijanu C reaktivnog proteina za 10%, dok je placebo imao rezultat od 0% smanjenja u odnosu na početne vrednosti.

U dva dvostruko slepa, randomizovana ispitivanja kontrolisana placebom, u tajanju od 12 nedelja, na 1.719 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom, ezetimib od 10 mg značajno je smanjio ukupni holesterol (Total C) (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i TG (8%) te povećao HDL-C (3%) u poređenju sa placebom. Osim toga, ezetimib nije imao uticaja na koncentracije u plazmi vitamina rastvorljivih u mastima A, D i E, nije imao dejstva na protrombinsko vreme i, kao i drugi lekovi za snižavanje lipida, nije umanjio produkciju adrenokortikalnih steroidnih hormona.

Rosuvastatin/ezetimib
Klinička efikasnost i bezbednost

U 6-nedeljnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, procenjivana je bezbednost i efikasnost ezetimiba 10 mg, koji je primenjivan kao dopuna 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 ezetimib, primenjivan kao dopuna terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi od 5 mg ili 10 mg, smanjuje 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) iezetimiba sa rosuvastatinom 10 mg smanjuje LDL holesterol više nego sam rosuvastatin 20 mg (razlika od 17,5% p<0,001).

Randomizovana studija u trajanju od šest nedelja, dizajnirana je da ispita efikasnost i bezbednost 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 dobijali monoterapiju rosuvastatinom, postignute su ciljne vrednosti ATP III LDL holesterola (< 100 mg/dL, 94,0% vs 79,1%, p<0,001) i ciljevi za LDL holesterol (<70mg/dl) za veoma rizične pacijente (79,6% vs 35.0%, p<0,001). Kombinovana terapija rosuvastatin/ezetimib smanjuje LDL holesterol značajno više nego rosuvastatin (69,8% vs 57,1%, p<0,001). Ostale komponente lipidno/lipoproteinskog profila bile su značajno (p<0,001) poboljšane sa kombinacijom rosuvastatin/ezetimibom.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Rosuvastatin

Resorpcija
Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se dostižu približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija
Rosuvastatin se ekstenzivno preuzima u jetri, koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina je približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija
Rosuvastatin podleže metabolizmu u ograničenoj meri (približno 10%).
Istraživanja *in vitro* metabolizma u humanim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citohromom P450. CYP2C9 je bio glavni izoenzim uključen u metabolizam rosuvastatina, a izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Osnovni identifikovani metaboliti bili su N-desmetil metaboliti i laktonski metaboliti.
N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan nego rosuvastatin dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatina je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulišućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija
Približno 90% doze rosuvastatina se izlučuje u neizmenjenom obliku u feces (sastavljeno od apsorbovane i neapsorbovane supstance), dok se ostatak izlučuje urinom u nepromenjenom obliku.
Približno 5% se izlučuje neizmenjeno urinom. Poluvreme eliminacije u plazmi je približno 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Geometrijska sredina klirensa u plazmi je približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%).
Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost/nelinearnost
Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se srazmerno sa dozom. Nema izmena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevnih doza.

Posebne populacije:

Starost i pol

Nema klinički značajnog uticaja starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična kao kod odraslih ispitanika (videti odeljak *Pedijatrijska populacija* ispod).

Rasa
Farmakokinetička ispitivanja su pokazala dvostruko povećanje medijane PIK-a i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u poređenju sa ispitanicima bele rase. Kod Azijata indijskog porekla uočeno je povećanje od približno 1,3 puta povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max}. Rezultati populacione farmakokinetičke analize nisu pokazali klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega
U istraživanju sa ispitanicima koji su imali različite stepene oštećenja funkcije bubrega, blago do umereno oboljenje bubrega nije imalo uticaja na koncentraciju rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) koncentracija rosuvastatina u plazmi je bila tri puta veća, a koncentracija N-dezmetil metabolita devet puta veća nego kod zdravih ispitanila. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su 50% veće nego kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre
U istraživanju sa ispitanicima koji su imali različite stepene oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika *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 iskustva sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor veći od 9.

Genetski polimorfizam
Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi genotipa SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su sa većom izloženošć rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije ustanovljena u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija
Dva farmakokinetička ispitivanja sa rosuvastatinom (primenjenim u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzrasta 10–17 ili 6–17 godina (ukupno 214 pacijenta) pokazala su da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenta slična ili manja nego kod odraslih pacijenta. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidljiva u odnosu na dozu i vreme u periodu od 2 godine.

Ezetimib

Resorpcija:
Nakon oralne primene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postiže se za 1-2 sata za ezetimib-glukuronid, 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, kad se primenjuje kao ezetimib 10 mg tablete. Ezetimib može da se uzima sa hranom, ili bez nje.

Distribucija:

Ezetimib i ezetimib-glukuronid se vezuju 99,7% i 88% do 92% za humane proteine u plazmi.

Biotransformacija:
Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija faze II), a zatim se izlučuje putem žuči. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I) je uočen kod svih ispitivanih vrsta. Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati leka uočeni u plazmi, čineći ezetimib približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib, i ezetimibe-glukuronid, se sporo eliminišu iz plazme pri čemu je uočena značajna enterohepatična recirkulacija. Poluvreme ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija:
Nakon oralne primene ezetimiba označenog radioizotopom ^{14}C ezetimiba (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

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.

Stariji pacijenti:
Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su oko 2 puta veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) nego kod mlađih ispitanika (18 do 45 godina starosti). Smanjene koncentracije LDL-C i profil bezbednosti leka su slični kod starijih i mlađih pacijenata koji primaju ezetimib. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre:
Nakon primene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib povećala se oko 1,7 puta kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 ili 6) u odnosu na zdrave ispitanike. Tokom 14-dnevnog ispitivanja sa višekratnim dozama ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9), srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća prvog i četrnaestog dana u odnosu na zdrave ispitanike. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagom pštećenjem funkcije jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor >9), ne preporučuje se davanje ezetimiba ovim pacijentima (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega:
Nakon primene jednokratne 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 PIK ukupnog ezetimiba povećala se oko 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike (n=9). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

U ovoj studiji, samo kod jednog naknadno uključenog pacijenta (nakon transplantacije bubrega, a koji je primao više različitih lekova, uključujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Pol:
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. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka prema polu pacijenta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rosuvastatin

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja o bezbednosnom farmakološkom, genotoksičnom i kancerogenom potencijalu. Specifični testovi za dejstva na hERG nisu sprovedeni. Sledeći neželjeni događaji nisu zabeleženi u kliničkim studijama, ali su zabeleženi kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima: u studijama toksičnosti ponovljenih doza zabeležene su histopatološke promene jetre, verovatno zbog farmakološkog delovanja rosuvastatina, i to kod miševa, pacova i u manjoj meri dejstva na žučnu kesu kod 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, bila je 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. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedelje (u dozi od ≥ 0,03 mg/kg dnevno), nivo holesterola u žučnoj kesi porastao je sa 2,5 na 3,5. Međutim, jednogodišnje ispitivanje kod pasa sa dozama ezetimiba i do 300 mg/kg dnevno nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze ili drugih hepatobilijarnih efekata. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka za ljude. Ipak ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanih sa davanjem ezetimiba u terapijskim dozama.

U ispitivanjima istovremene terapije ezetimiba i statina 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. Miopatija je zabeležena kod pacova tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta veće od vrednosti PIK za statine i 500 do 2000 puta veće od vrednosti PIK za aktivne metabolite).

U seriji *in vivo* i *in vitro* istraživanja, ezetimib primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

Ezetimib nije ispoljio efekat na plodnost mužjaka ili ženki pacova, niti se pokazao teratogenim kod pacova ili kunića, i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod skotnih ženki pacova i kunića koji su primali višekratne doze leka od 1000 mg/kg na dan. Istovremena primena ezetimiba i statina nije teratogena kod pacova. Kod skotnih ženki kunića prijavljen je mali broj skeletnih deformiteta (srasli torakalni i kaudalni kičmeni pršljenovi, smanjen broj kaudalnih kičmenih pršljenova). Istovremena primena ezetimiba i lovastatina dovela je do embriofetalnih efekata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci:

Pomoćne supstance:
Roxera Plus, 5 mg/10 mg, film tablete
Jezgro tablete
Manitol
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Natrijum-laurilsulfat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin

Roxera Plus, 10 mg/10 mg, film tablete
Jezgro tablete
Manitol
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Natrijum-laurilsulfat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Roxera Plus, 15 mg/10 mg, film tablete
Jezgro tablete
Manitol
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Natrijum-laurilsulfat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Roxera Plus, 20 mg/10 mg, film tablete
Jezgro tablete
Manitol
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Natrijum-laurilsulfat

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Roxera Plus, 40 mg/10 mg, film tablete
Jezgro tablete
Manitol
Kroskarmeloza-natrijum
Povidon K30
Natrijum-laurilsulfat
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Celuloza, mikrokristalna
Laktoza
Krospovidon tip A
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) 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

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

515-01-02642-18-001	Roxera Plus, 5mg/10mg, film tablete
515-01-02644-18-001	Roxera Plus, 10mg/10mg, film tablete
515-01-02645-18-001	Roxera Plus, 15mg/10mg, film tablete
515-01-02646-18-001	Roxera Plus, 20mg/10mg, film tablete
515-01-02649-18-001	Roxera Plus, 40mg/10mg, film tablete

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

Datum prve dozvole: 02.12.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.