

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ezrusta<sup>®</sup> 10 mg + 10 mg, film tablete

Ezrusta<sup>®</sup> 20 mg + 10 mg, film tablete

INN: rosuvastatin, ezetimib

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ezrusta 10 mg + 10 mg, film tableta:

Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Ezrusta 20 mg + 10 mg film tableta:

Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ezrusta 10 mg + 10 mg, film tableta: Jedna film tableta sadrži 200,5 mg laktoze, monohidrat i maksimalno 3,56 mg natrijuma.

Ezrusta 20 mg + 10 mg, film tableta: Jedna film tableta sadrži 200,5 mg laktoze, monohidrat i maksimalno 3,56 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ezrusta 10 mg+10 mg film tablete: okrugle, bikonveksne film tablete svetlosmeđe boje, prečnika oko 10 mm, sa utisnutom oznakom „EL 4“ sa jedne strane.

Ezrusta 20 mg+10 mg film tablete: okrugle, bikonveksne film tablete žute boje, prečnika oko 10 mm, sa utisnutom oznakom „EL 3“ sa jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Primarna hiperholesterolemija

Lek Ezrusta je indikovano kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata koji su adekvatno kontrolisani kada su rosuvastatin i ezetimib primenjivani istovremeno, u istoj dozi kao što je doza u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lekovi, kao dodatna terapija uz dijetu za lečenje primarne hiperholesterolemije.

##### Prevenција kardiovaskularnih događaja

Lek Ezrusta je indikovano kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata koji su adekvatno kontrolisani kada su rosuvastatin i ezetimib primenjivani istovremeno, u istoj dozi kao što je doza u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lekovi, za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i ranijom pojavom akutnog koronarnog sindroma (AKS)

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Potrebno je da pacijent bude na adekvatnoj dijeti za snižavanje lipida i da nastavi sa ovom dijetom tokom primene leka Ezrusta.

Lek Ezrusta nije pogodan za započinjanje terapije. Ukoliko je to neophodno, započinjanje lečenja ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguće je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

Pacijent treba da koristi jačinu koja odgovara njegovoj prethodnoj terapiji. Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

Lek Ezrusta može biti dat u dozama 10mg+10mg i 20mg+10mg i kao takav nije pogodan za lečenje pacijenata kojima je potrebna doza rosuvastatina od 5 mg ili 40 mg.

#### *Istovremena primena sa adsorbensima žučnih kiselina*

Lek Ezrusta treba da se uzima ili  $\geq 2$  sata pre ili  $\geq 4$  sata nakon primene adsorbensa žučnih kiselina (videti odeljak 4.5).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Ezrusta kod dece mlađe od 18 godina još uvek nisu utvrđeni. Trenutno raspoloživi podaci su navedeni u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali ne mogu da se daju 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). Ova kombinacija nije pogodna za započinjanje terapije. Ukoliko je neophodno, započinjanje lečenja ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguće je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatina  $< 60$  mL/min). Doza od 40 mg+10 mg kontraindikovana je kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom.

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega, upotreba leka Ezrusta je kontraindikovana u svim dozama (videti odeljke 4.3 i 5.2).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 do 6) nije potrebno prilagođavanje doze. Ne preporučuje se primena leka Ezrusta kod pacijenata sa umerenom (Child-Pugh skor 7 do 9) ili sa teškom (Child-Pugh skor  $> 9$ ) insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.4. i 5.2) Primena leka Ezrusta je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

#### *Rasa*

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu zabeležena je kod azijske populacije (videti odeljke 4.4. i 5.2). Kod pacijenata azijskog porekla preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg. Doza od 40 mg +10 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 5.2)

#### *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 leka Ezrusta.

#### *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). Kombinacija fiksnih doza nije pogodna za početak terapije. Za započinjanje terapije ili za modifikaciju doze treba koristiti monokomponentne lekove. Doza od 40 mg+10 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (videti odeljak 4.3).

#### *Istovremena primena drugih lekova*

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr.OATP1B1 i BCRP). Rizik za pojavu miopatije (uključujući rabdomiolizu) je povećan kada se lek Ezrusta daje 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 Ezrusta. U situaciji kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa lekom Ezrusta neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika istovremene terapije i pažljivo razmotriti prilagođavanje doze rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

#### Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Ezrusta treba da se uzima jednom dnevno, u isto vreme svakog dana, sa ili bez hrane.

Tabletu progutati celu, sa vodom.

### 4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivne supstance (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1),
- aktivno oboljenje jetre, uključujući neobjašnjiv i uporan porast vrednosti transaminaza u serumu i svaki porast transaminaza u serumu koji prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti (GGN) (videti odeljak 4.4),
- trudnoća, dojenje i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere (videti odeljak 4.6),
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) (videti odeljak 4.4),
- kod pacijenata sa miopatijom (videti odeljak 4.4),
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin (videti odeljak 4.5),

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

#### Uticaj na skeletne mišiće

Prijavljen je uticaj na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija i, retko rabdomioliza, kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin u svim dozama, naročito u dozama >20 mg. Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Nakon stavljanja leka sa ezetimibom u promet, 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 lekom Ezrusta 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).

#### Merenje vrednosti kreatin kinaze

Merenje vrednosti kreatin kinaze (CK) se ne preporučuje nakon naporne fizičke aktivnosti ili u prisustvu nekog drugog faktora koji može dovesti do povećanja vrednosti CK, što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata.

Ako su vrednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), ovaj parametar treba proveriti nakon 5-7 dana da bi se potvrdili rezultati. Ako se potvrdi da su vrednosti CK više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti, ne treba započinjati terapiju.

#### Pre terapije

Treba biti oprezan kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolize pri propisivanju leka Ezrusta, kao i kod ostalih lekova koji sadrže inhibitore HMG-CoA reduktaze. U ove faktore spadaju:

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotiroidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,
- mišićna toksičnost pri primeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata u anamnezi,
- zloupotreba alkohola,
- starosna dob preko 70 godina,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljak 4.2, 4.5 i 5.2),

- istovremena primena fibrata.

Kod ovih pacijenata, potrebno je da se rizik terapije sagleda u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje. Ako su vrednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), ne treba započinjati terapiju.

#### Tokom terapije

Pacijente treba savetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su povezani sa malaksalošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba odrediti vrednosti CK i prekinuti terapiju ako su vrednosti CK značajno povišene (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili ako dođe do pojave jakih i neprijatnih mišićnih simptoma (čak i ako su vrednosti CK povišene manje od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti). Ako se simptomi povuku i vrednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno započinjanje terapije rosuvastatinom ili alternativnim inhibitorom HMG-CoA reduktaze, primenom najnižih doza i uz pažljivo praćenje. Nije neophodno rutinsko praćenje CK vrednosti kod pacijenata bez simptoma.

Zabeleženi su vrlo retki izveštaji o imunski-posredovanoj nekrotizirajućoj mioopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim vrednostima keratin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primili rosuvastatin uporedo sa drugom terapijom. Ipak, zabeležena je povećana incidenca miozitisa i mioopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni fungicidi, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od mioopatije, ako se primenjuje istovremeno sa nekim od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila. Treba pažljivo proceniti korist od daljih promena koncentracije lipida usled istovremene primene rosuvastatina i fibrata ili niacina u odnosu na moguće rizike koje imaju takve kombinacije. Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Lek Ezrusta ne treba primenjivati kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na mioopatiju ili koji imaju predispozicije za razvoj bubrežne insuficijencije usled rbdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veće hirurške intervencije, trauma, teški poremećaji metabolizma, endokrinog sistema i elektrolita; ili nekontrolisani epileptični napadi).

#### Uticaj na funkciju jetre

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina, kod pacijenata je uočeno uzastopno povećanje vrednosti transaminaza (jednako ili 3 puta veće iznad gornje granice od normalnih vrednosti).

Preporučuje se provera funkcije jetre pre započinjanja terapije i 3 meseca nakon započinjanja terapije. Ukoliko su vrednosti transaminaza u serumu više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti, treba prekinuti terapiju rosuvastatinom ili smanjiti dozu. Stopa prijavljenih teških hepatičkih događaja u postmarketinškom periodu (koji se uglavnom sastoje od povišenih vrednosti transaminaza jetre) je veća pri primeni doze od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, treba lečiti osnovnu bolest pre započinjanja terapije rosuvastatinom.

Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se uzimanje leka Ezrusta kod tih pacijenata (videti odeljak 5.2).

#### Ozbiljne kožne neželjene reakcije

Pri primeni rosuvastatina prijavljene su ozbiljne kožne neželjene reakcije, uključujući Steven-Johnson-ov sindrom (SJS) i kožnu reakciju sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili dovesti do smrtnog ishoda. Pri propisivanju leka, pacijenta treba upozoriti na znake i simptome ozbiljnih kožnih reakcija i pažljivo ga pratiti. Ukoliko se pojave simptomi i znaci koji ukazuju na ove reakcije, rosuvastatin treba odmah ukinuti i razmotriti primenu druge terapije.

Ukoliko se kod pacijenta pri primeni rosuvastatina ispolji teška kožna reakcija kao što je SJS ili DRESS, ovaj lek se više nikada ne sme primenjivati.

### Bolesti jetre i alkohol

Lek Ezrusta treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i / ili imaju bolesti jetre u anamnezi.

### Uticaj na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, pretežno tubularnog porekla, primećena je kod pacijenata kod kojih su primenjivane veće doze rosuvastatina, posebno doze od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti odeljak 4.8). U postmarketinškom periodu, stopa prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg. Treba razmotriti procenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju dozu 40 mg.

### Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća tokom primene nekih statina, posebno tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8), što se manifestuje pojavom dispneje, neproduktivnog kašlja i pogoršanjem opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ukoliko postoji sumnja da se kod pacijenata razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

### Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju na to da statini kao klasa lekova mogu povećati vrednosti glukoze u krvi kod pacijenata sa rizikom za razvoj dijabetesa, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije, i stoga ne bi trebalo da bude razlog za obustavu terapije statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) bi trebalo pratiti i klinički, i biohemijski u skladu sa nacionalnim vodičima.

U JUPITER studiji, zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa melitusa 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u placebo grupi, uglavnom kod pacijenata sa vrednostima glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/L.

### Antikoagulansi

Ako se lek Ezrusta uzima kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti INR (engl. *International Normalised Ratio*) (videti odeljak 4.5).

Ciklosporin: videti odeljke 4.3 i 4.5

### Fibrati

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena (videti odeljke 4.3 i 4.5). Ukoliko postoji sumnja na holeritijazu kod pacijenata koji primaju lek Ezrusta i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese, a terapiju ovim lekom treba prekinuti (videti odeljke 4.5 i 4.8).

### Fusidinska kiselina

Ezrusta se ne sme primenjivati istovremeno sa fusidinskom kiselinom ili u periodu od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Ukoliko je terapija fusidinskom kiselinom neophodna, mora se prekinuti terapija statinima za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da se odmah obrate lekaru ukoliko osete bilo kakve simptome mišićne slabosti, bola ili osetljivosti. Terapija statinima se može ponovo uvesti 7 dana nakon primene poslednje doze fusidinske kiseline.

U posebnim okolnostima, kada je neophodna produžena primena fusidinske kiseline, npr. za lečenje teških infekcija, mogućnost istovremene primene leka Ezrusta i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i pod strogim lekarskim nadzorom.

### Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavirovom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od sniženja nivoa lipida

primenom leka Ezrusta kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i titriranja doze rosuvastatina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena primena sa inhibitorima proteaza (videti odeljke 4.2 i 4.5).

#### Rasa

Rezultati farmakokinetičkih studija su pokazali da je veća izloženost rosuvastatinu kod pacijenata azijskog porekla u poređenju sa pripadnicima bele rase (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Ezrusta kod dece mlađe od 18 godina još uvek nisu utvrđeni i stoga se ne preporučuje njegova primena u tom uzrastu.

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol Na po tableti, u suštini „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Kontraindikacije

*Ciklosporin:* Istovremena primena leka Ezrusta i ciklosporina je kontraindikovana, zbog rosuvastatina (videti odeljak 4.3). Tokom istovremene terapije sa rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti PIK rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego vrednosti zabeležene kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.3). Istovremena primena nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi.

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 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 dobrovoljci 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 dobrovoljaca, 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, istovremeno davanje inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti  $C_{max}$  rosuvastatina u ravnotežnom stanju. Prema tome, istovremena primena rosuvastatina i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle pažljivog prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu).

*Inhibitori transportnih proteina:* rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATP1B1 i efluksni transportni protein BCRP. Istovremena primena rosuvastatina sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu).

#### Gemfibrozil i drugi preparati za smanjenje koncentracije lipida:

Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti Cmax i PIK rosuvastatina (videti odeljak 4.4). Istovremena primena gemfibrozila umereno povećava ukupnu koncentraciju ezetimiba (približno 1,7 puta)

Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se relevantna farmakokinetička interakcija rosuvastatina sa fenofibratom, ali može da dođe do farmakodinamičke interakcije.

Istovremena primena fenofibrata umereno povećava ukupnu koncentraciju ezetimiba (približno 1,5 puta).

Fenofibrat, i drugi fibrati povećavaju rizik za pojavu miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno jer mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju u monoterapiji.

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib, lekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik za razvoj holestijaze i oboljenja žučne kese (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako postoji sumnja na holestijazu 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). Istovremena primena ezetimiba sa drugim fibratima nije ispitana.

Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč, što dovodi do pojave holestijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je povremeno doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči žučne kese, 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.

Kontraindikovana je primena doze 40 mg + 10 mg zajedno sa fibratima (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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 primali 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

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene rosuvastatina. Klinički značaj ove interakcije nije proučavan.

Istovremena primena antacida smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba, ali nije imala uticaj na njegovu bioraspoloživost. Ovo smanjenje brzine resorpcije, ne smatra se klinički značajnim.

Eritromicin: Istovremena primena rosuvastatina i eritromicina dovela je do 20% smanjenja PIK(0-t) i 30% smanjenja Cmax 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 kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uvođenje rosuvastatina ili povećanje doze kod pacijenata koji istovremeno primaju antagoniste vitamina K (npr varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može dovesti do povećanja vrednosti INR. Ukidanje rosuvastatina ili snižavanje doze može dovesti do sniženja vrednosti INR. U ovim situacijama neophodna je odgovarajuća kontrola INR vrednosti.

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih dobrovoljaca muškog pola, istovremena primena ezetimiba (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 primali ezetimibe kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lek Ezrusta daje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, potrebno je da se obezbedi odgovarajuće praćenje vrednosti INR (videti odeljak 4.4).

**Oralni kontraceptivi/hormonska supstitucionna terapija (HST):** Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja PIK 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 ispitanice koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i 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 primena sa holestiraminom dovela je do pada srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Ako 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).

**Ezetimib/rosuvastatin:** istovremena primena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja PIK rosuvastatina 1,2 puta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (videti Tabelu niže). Farmakodinamske interakcije između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu neželjenih reakcija, ne mogu se isključiti (videti odeljak 4.4).

**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 primene, 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 podešavanje doze rosuvastatina (videti Tabelu 1):**

U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina dnevno bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primer doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje 3,1 puta).

**Tabela 1: Efekti istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem efektu) iz objavljenih kliničkih studija**

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 meseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Simeprevir 150 mg OD, 14 dana	10 mg pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑



Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta↑
Clopidogrel 300 mg inicijalna doza, i 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑ **
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
<p>* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao "↑", bez promene „↔“, smanjenje "↓"</p> <p>** Nekoliko studija interakcija izvedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.</p> <p>OD= jednom dnevno; BID= dva puta dnevno; TID= tri puta dnevno; QID=četiri puta dnevno</p>		

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Ezrusta je kontraindikovano u trudnoći i tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

##### Trudnoća

##### *Rosuvastatin*

Pošto su holesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze je veći od koristi terapije tokom trudnoće. Studije na životinjama pružaju

ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom primene ovog leka, terapija se mora odmah prekinuti.

#### *Ezetimib*

Nema raspoloživih 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 fetusa, porođaj, ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

#### Dojenje

##### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin se kod pacova izlučuje u majčino mleko. Nema podataka o izlučivanju u majčino mleko kod ljudi (videti odeljak 4.3).

##### *Ezetimib*

Ezetimib se kod pacova izlučuje u majčino mleko. Nema podataka o izlučivanju ezetimiba u majčino mleko kod ljudi.

#### Plodnost

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

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Ezrusta nema ili ima zanemarljiv uticaj na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Nije sprovedeno ispitivanje uticaja ovog leka 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**

#### *Kratak opis bezbednosnog profila*

Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri primeni 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, primenjivan je kao monoterapija kod 2396 pacijenata, ili u kombinaciji sa statinom kod 11308 pacijenata, ili sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjena dejstva su obično bila blaga i prolazna. Ukupna učestalost neželjenih dejstava je bila slična između ezetimiba i placeba. Između ezetimiba i placeba takođe je zabeležena i slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Navedene neželjene reakcije klasifikovane su na osnovu učestalosti javljanja i klase sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija je klasifikovana na sledeći način: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 2. Neželjene reakcije na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva**

Sistem organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Trombocitopenija <sup>2</sup>
	Nepoznato	Trombocitopenija <sup>5</sup>
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem <sup>2</sup>
	Nepoznato	Reakcije preosetljivosti (uključujući osip, urtikarija, anafilaksa i angioedem) <sup>5</sup>

Endokrini poremećaji	Često	Diabetes melitus <sup>1,2</sup>
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Smanjenje apetita <sup>3</sup>
Psihijatrijski poremećaji	Nepoznato	Depresija <sup>2,5</sup>
Poremećaji nervnog sistema	Često Povremeno Veoma retko  Nepoznato	Glavobolja <sup>2,4</sup> , vrtoglavica <sup>2</sup> Parestezija <sup>4</sup>  Polineuropatija <sup>2</sup> , gubitak pamćenja <sup>2</sup>  Periferna neuropatija <sup>2</sup> , Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more) <sup>2</sup> ,vrtoglavica <sup>5</sup> , parestezija <sup>5</sup>
Vaskularni poremećaji	Povremeno	Naleti vrućine <sup>3</sup> , hipertenzija <sup>3</sup>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno Nepoznato	Kašalj <sup>3</sup> Kašalj <sup>2</sup> , dispneja <sup>2,5</sup>
Gastrointestinalni poremećaji	Često  Povremeno Retko Nepoznato	Zatvor <sup>2</sup> , mučnina <sup>2</sup> Abdominalni bol <sup>2,3</sup> , dijareja <sup>3</sup> , Nadimanje <sup>3</sup>  Dispepsija <sup>3</sup> , gastroezofagealni refluks <sup>3</sup> , mučnina <sup>3</sup> , suva usta <sup>4</sup> , gastritis <sup>4</sup> Pankreatitis <sup>2</sup> Dijareja <sup>2</sup> pankreatitis <sup>5</sup> , zatvor <sup>5</sup>
Hepatobilijarni poremećaji	Retko Veoma retko  Nepoznato	Povišene vrednosti transaminaza <sup>2</sup> Žutica <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>  Hepatitis <sup>5</sup> , holecistitis <sup>5</sup> , holecistitis <sup>5</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno  Nepoznato	Pruritus <sup>2,4</sup> , osip <sup>2,4</sup> , urtikarija <sup>2,4</sup>  <i>Stevens-Johnson</i> sindrom <sup>2</sup> , Eritema multiforme <sup>5</sup> Kožna reakcija sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često Povremeno  Retko  Veoma retko Nepoznato	Mialgija <sup>2,4</sup>  Artralgija <sup>3</sup> , mišićni spazam <sup>3</sup> , bol u vratu <sup>3</sup> , bol u leđima <sup>4</sup> , mišićna slabost <sup>4</sup> , bol u ekstremitetima <sup>4</sup>  Miopatija (uključujući miozitis) <sup>2</sup> , Rabdomioliza <sup>2</sup> , sindrom sličan Lupusu, ruptura mišića  Artralgija <sup>2</sup>  Imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija <sup>2</sup> , Poremećaji tetiva, ponekad komplikovani rupturama <sup>2</sup> , mialgija <sup>5</sup> , miopatija/rabdomioliza <sup>5</sup> (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma retko	Hematurija <sup>2</sup>

Poremaćaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma retko	Ginekomastija <sup>2</sup>
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti ALT i / ili AST <sup>4</sup> Povećane vrednosti ALT i / ili AST <sup>3</sup> , povišene vrednosti CPK (kreatin-fosfokinaza) u krvi <sup>3</sup> , povećane vrednosti gama-glutamilttransferaza <sup>3</sup> , abnormalne vrednosti laboratorijskih testova funkcije jetre <sup>3</sup>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Često Povremeno Nepoznato	Astenija <sup>2</sup> , umor <sup>3</sup> Bol u grudima <sup>3</sup> , bol <sup>3</sup> , astenija <sup>4</sup> , periferni edem <sup>4</sup> Edem <sup>2</sup> , astenija <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Učestalost će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi pre obroka  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti)-za rosuvastatin.

<sup>2</sup> Profil neželjenih reakcija za rosuvastatin na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog iskustva nakon stavljanja leka u promet.

<sup>3</sup> Ezetimib u monoterapiji. Kod pacijenata koji su primali ezetimib (n=2396) zabeležena je veća učestalost neželjenih dejstava nego kod onih koji su primali placebo (n=1159).

<sup>4</sup> Istovremena primena ezetimiba i statina. Kod pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib i statin (n=11308) zabeležena je veća učestalost neželjenih dejstava nego kod onih koji su primali samo statin (n=9361).

<sup>5</sup> Nakon stavljanja leka u promet zabeležena su dodatna neželjena dejstva ezetimibe (sa ili bez statina).

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

Uticao na funkciju bubrega: kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, zabeležena je proteinurija, detektovana test trakom, pretežno tubularnog porekla. Promene vrednosti proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“ do „+++“ ili više, zabeležene su kod < 1% pacijenata tokom terapije dozama od 10 mg i 20 mg, i kod 3% pacijenata koji su primali dozu od 40 mg. Manji porast vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“ do „+“, zabeležen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili nestaje spontano tokom nastavka terapije. Podaci iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva ne ukazuju na povezanost između proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, zabeležena je pojava hematurije, a podaci iz kliničkih studija pokazuju da je stopa pojavljivanja niska.

Uticao na skeletne mišiće: uticaj na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko, rabdomioliza, sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije, prijavljeni su kod pacijenata pri primeni svih doza rosuvastatina, posebno kod doza > 20 mg.

Porast koncentracije CK koji zavisi od doze, zabeležen je kod pacijenata koji primaju rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna. Ukoliko su vrednosti CK povišene u početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

Uticao na funkciju jetre: kao i kod svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, porast transaminaza u zavisnosti od doze, zabeležen je kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna.

*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).

Prijavljene stope rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju porastom vrednosti transaminaza jetre) veće su sa dozom od 40 mg.

### ***Laboratorijske vrednosti***

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, incidenca klinički značajnih povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST  $\geq 3$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su primale ezetimib (0,5%), i placebo (0,3%). U ispitivanjima istovremene terapije, incidenca povećanja vrednosti transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib primali i statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su primali 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) (više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su primali samo ezetimib, u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib i statin, u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije zabeležen porast miopatije ili rabdomiolize povezan sa primenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija: Bezbednost i efikasnost leka Ezrusta kod dece mlađe od 18 godina još uvek nisu potvrđeni (videti odeljak 5.1).

### ***Rosuvastatin:***

U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK)  $> 10$  puta iznad gornje granice normalnih vrednosti i mišićni simptomi koji se javljaju nakon fizičkog napora ili povećane fizičke aktivnosti, češće se 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:***

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 ( $\geq 3$  puta iznad gornje granice normalnih 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 kreatin fosfokinaze ( $\geq 10$  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 ( $\geq 3$  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 primali ezetimib sa simvastatinom odnosno 0% pacijenata koji su primali samo simvastatin imalo je povećane vrednosti kreatin fosfokinaze ( $\geq 10$  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](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijente treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suportivne mere.

##### *Ezetimib*

U kliničkim ispitivanjima na 15 zdravih dobrovoljaca koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg dnevno, tokom do 14 dana, ili na 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg dnevno tokom do 56 dana, ezetimib se uopšteno dobro podnosio. Kod životinja nisu zabeleženi toksični efekti nakon davanja jednokratnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg kod pacova i miševa, odnosno 3000 mg/kg kod pasa. Zabeleženo je samo nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom, a većina tih slučajeva nije bila povezana sa neželjenim dejstvima. Prijavljena neželjena dejstva nisu bila ozbiljna.

##### *Rosuvastatin*

Potrebno je pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Hemodijaliza nije od koristi u ovom slučaju.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** inhibitori HMG CoA reduktaze u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju lipide u serumu,

**ATC šifra:** C10BA06

##### Mehanizam dejstva

lek Ezrusta sadrži ezetimib i rosuvastatin, dva jedinjenja za snižavanje koncentracije lipida sa komplementarnim mehanizmom delovanja. Lek Ezrusta smanjuje povišeni ukupni holesterol, LDL- C, apolipoprotein B (ApoB), trigliceride (TG), holesterol koji isključuje holesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustine (engl. non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) i povećava holesterol sadržan u lipoproteinima visoke gustine HDL-C dvostrukom inhibicijom resorpcije i sinteze holesterola.

##### *Rosuvastatin*

##### Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima kojim se ograničava brzina kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljani organ za sniženje holesterola.

Rosuvastatin dovodi do povećanja broja hepatičnih LDL receptora na površini ćelije, pojačava preuzimanje i katabolizam LDL čestica i inhibira hepatičnu sintezu VLDL čestica, i na taj način smanjuje ukupan broj VLDL i LDL čestica.

##### Farmakodinamsko dejstvo

Rosuvastatin snižava vrednosti povišenog LDL holesterola, ukupnog holesterola i triglicerida i povećava vrednosti HDL holesterola. Rosuvastatin takođe snižava vrednosti apolipoproteina B, non-HDL holesterola, VLDL-holesterola, VLDL triglicerida, i povećava vrednosti apolipoproteina A-I (videti Tabelu 2). Rosuvastatin smanjuje i odnos LDL holesterol/HDL holesterol, ukupni holesterol/HDL holesterol, kao i odnose non-HDL holesterol/HDL holesterol i ApoB/ApoA-I.

*Terapijski odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip Ila i I Ib) u zavisnosti od doze (prilagođena srednja vrednost promene u procentima u odnosu na početne vrednosti).*

Doza	Br.	LDL- holesterol	Total- holesterol	HDL- holesterol	TG	non-HDL- holesterol	ApoB	ApoA-1
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

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

Terapijski efekat je postignut tokom prve nedelje od započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora je postignuto za 2 nedelje. Maksimalan odgovor se obično postiže nakon 4 nedelje i nakon toga se održava.

### *Ezetimib*

#### Mehanizam dejstva

Ezetimib pripada novoj klasi lekova za snižavanje holesterola koji inhibira crevnu resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je lek za oralnu primenu i ima mehanizam dejstva koji se razlikuje od mehanizma dejstva drugih grupa lekova koji smanjuju vrednosti holesterola (npr. statini, absorbensi žučnih kiselina (smole), derivatima 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 četkastoj prevlaci na crevnim resicama tankog creva i inhibiše 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%.

#### Farmakodinamički efekti

Sprovedeno je više prekliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom  $^{14}\text{C}$ , 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 mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti direktno zavise od vrednosti ukupnog holesterola (total-C) i holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-C), a da su obrnuto proporcionalni vrednostima holesterola u lipoproteinima visoke gustine (HDL-C). Primena ezetimiba sa statinom je efikasna u smanjenju od kardiovaskularnih poremećaja kod pacijenata sa koronarnom bolesti srca i ACS u anamnezi.

### *Istovremena primena rosuvastatina i ezetimiba*

#### Klinička efikasnost

U 6-nedeljnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, procenjena je bezbednost i efikasnost ezetimiba (u dozi od 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 su pokazali 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 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%,  $p < 0,001$ ).

6-nedeljna randomizovana studija dizajnirana je da ispita efikasnost i bezbednost rosuvastatina u dozi od 40 mg, primenjenog kao monoterapija ili u kombinaciji sa 10 mg ezetimiba, kod pacijenata sa visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). značajno više pacijenata koji su primali rosuvastatin/ezetimib u odnosu na pacijente koji su primali sam rosuvastatin je postiglo ciljanu vrednost LDL prema ATP III ( $< 100 \text{ mg/dL}$ , 94,0% vs 79,1%  $p < 0,001$ ).

Rosuvastatin u dozi od 40 mg je bio efikasan u poboljšanju aterogenog lipidnog profila kod visoko rizične populacije.

U randomizovanoj, otvorenoj, 12-nedeljnoj studiji ispitivan je stepen sniženja LDL u različitim terapijskim grupama (rosuvastatin 10 mg+ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg+ezetimib 10 mg, simvastatin 40 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 80 mg / ezetimib 10 mg). Sniženje u odnosu na početnu vrednost bilo je značajno veće u grupi koja je primala nižu dozu rosuvastatina (59,7%) u odnosu na grupu koja je primala nižu dozu simvastatina /55,2%) ( $p<0,05$ ).

Kombinovana terapija sa većom dozom rosuvastatina dovela je do sniženja LDL od 63,5% u odnosu na sniženje kod primene kombinacije sa većom dozom simvastatina (57,4%) ( $p<0,001$ ).

#### *Pedijatrijska populacija*

Evropska agencija za lekove je odustala od zahteva za podnošenje rezultata studija sa lekom Ezrusta u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju povećanih vrednosti holesterola (videti odeljak 4.2).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Kombinovana primena rosuvastatina i ezetimiba*

Istovremena primena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja PIK rosuvastatina 1,2 puta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom. Mogućnost farmakodinamskih interakcija između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu neželjenih reakcija, ne može se isključiti.

### *Rosuvastatin*

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se postižu približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost je oko 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se u velikoj meri preuzima od strane jetre, koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina je oko 134L. Oko 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). Rezultati *in vitro* studija metabolizma u kojima su korišćeni humani hepatociti, pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam preko citohroma P450. CYP2C9 izoenzim je najviše uključen, a 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Osnovni metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je za oko 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulišućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Oko 90% doze rosuvastatina se izlučuje nepromenjeno u feces (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje u urin. Oko 5% se izlučuje nepromenjeno u urin. Prosečno poluvreme eliminacije u plazmi je oko 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Vrednost geometrijske sredine plazma klirensa je oko 50 L/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatično preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transport OATP holesterola. Ovaj transport je važan u hepatičnoj eliminaciji rosuvastatina.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatina raste proporcionalno sa dozom. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevniha doza.

### Posebne grupe pacijenata

Starost i pol: Starost i pol nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Izloženost dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom jedanaka je ili niža u odnosu na izloženost odraslih pacijenata sa dislipidemijom (videti (Pedijatrijska populacija“ u tekstu niže).

Rasa: Rezultati farmakokinetičkih studija pokazuju dvostruko povećanje srednje vrednosti PIK i  $C_{max}$  kod pacijanata azijskog porekla (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u odnosu na pripadnike bele rase; kod Indijaca azijskog porekla su srednje vrednosti PIK i  $C_{max}$  veće oko 1,3 puta.

Populacione farmakokinetičke analize nisu pokazale klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenja funkcije bubrega: U jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, pokazalo se da blago do umereno oboljenje bubrega ne utiče na koncentracije rosuvastatina



i N-desmetil metabolita u plazmi. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) koncentracija u plazmi je bila trostruko veća, a koncentracija N-desmetil metabolita 9 puta veća u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u ravnotežnom stanju kod pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi, su bile oko 50% veće u odnosu na zdrave dobrovoljce.

**Oštećenje jetre:** u jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre, nije se javila veća izloženost rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 7 i manjim. Ipak, kod dva pacijenta sa *Child-Pugh* skorom 8 i 9, došlo je do najmanje dvostrukog povećanja sistemske izloženosti u odnosu na pacijente sa nižim *Child-Pugh* skorom. Nema iskustava sa pacijentima sa *Child-Pugh* skorom iznad 9.

**Genetski polimorfizam:** Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu.

Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženosti rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije dobijena u kliničkoj praksi, već se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza leka Ezrusta.

**Pedijatrijska populacija:** Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (datim u tabletama) kod pedijatrijskih pacijenata sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, uzrasta 10-17 ili 6-17 godina (ukupno 214 pacijenata) pokazale su da je izloženost leku kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili niža u odnosu na odrasle pacijente. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidiva u odnosu na primenjenu dozu i vreme, u periodu od dve 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 ezetimibe-glukuronida ( $C_{\text{max}}$ ) 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, kada se uzima u obliku 10 mg tableta. Ezetimib može da se uzima sa hranom, ili bez nje.

**Distribucija:** 99,7% ezetimiba i 88% do 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine u plazmi čoveka.

**Metabolizam:** Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija faze II), a nakon toga se izlučuje u 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 ezetimibglukuronid, se sporo eliminišu iz plazme pri čemu je uočeno značajno enterohepatičko kruženje. Poluvreme ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

**Eliminacija:** Nakon oralne primene ezetimiba označenog radioizotopom  $^{14}\text{C}$  (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 ( $\geq 65$  godina) nego kod mlađih pacijenata (18 do 45 godina života). 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.

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više 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.

Poremećaj funkcije bubrega Nakon uzimanja jednokratne doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, srednja vrednost klirensa kreatinina  $Cl_{CR} \leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) srednja vrednost PIK 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 insuficijencijom 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.

Poremećaji funkcije jetre: Nakon primene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost PIK 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 dobrovoljce. Prvog i četrnaestog dana 14-dnevnog ispitivanja sa višekratnim dozama ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9), srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća nego kod zdravih dobrovoljaca. 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 davanje leka Ezrusta ovim pacijentima (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece uzrasta  $\geq 6$  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 istovremene terapije 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. Kod pacova 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 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.

Istovremena primena ezetimiba i statina nije imala teratogeni efekat kod pacova. Kod skotnih zečica 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 standardnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu vršeni specifični testovi uticaja na hERG. Neželjene reakcije nisu uočene u kliničkim studijama, ali su se javile kod životinja pri sličnoj izloženosti kao u kliničkim uslovima, na sledeći način: u studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, primećene su histopatološke promene na jetri, verovatno zbog farmakološkog dejstva rosuvastatina, kod miševa, pacova, a u manjoj meri sa uticajem na žučnu kesu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, primećena je testikularna toksičnost kod majmuna i pasa pri većim dozama. Reproductivna toksičnost je uočena kod pacova praćena smanjenom veličinom i težinom okota i smanjenim preživljavanjem mladunaca pri dozama toksičnim za majku, i sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske izloženosti.

#### *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), koncentracija holesterola u cističnom kanalu i žučnoj kesici porasla je sa 2,5 na 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 davanjem ezetimiba u terapijskim dozama.

Ezetimib nije ispoljio nikakav efekat na plodnost mužjaka ili ženki pacova, niti se pokazao teratogenim kod pacova ili zečeva, i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod trudnih ženki pacova i zečeva koje su primale višekratne doze leka od 1000 mg/kg na dan. Istovremena primena ezetimiba i rosuvastatina imala je embrioletalni efekat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Tabletno jezgro:*

Laktoza, monohidrat;  
Kroskarmeloza-natrijum;  
Povidon;  
Natrijum-laurilsulfat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Hipromeloza;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

*Film obloga:*

Hipromeloza;  
Gvožđe(III)-oksid žuti;  
Titan-dioksid;  
Makrogol 4000;  
Talk.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je blister od OPA/Al/PVC i Al trake sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (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**

GALENICA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

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

Broj prve dozvole:

Ezrusta, fim tablete, 30x(10mg+10mg): 515-01-04605-20-001

Ezrusta, fim tablete, 30x(20mg+10mg): 515-01-04606-20-001

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

Datum prve dozvole: 09.12.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2021.