

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Refidoro 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Refidoro 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Refidoro 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Refidoro 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Refidoro 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Refidoro 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Refidoro 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Refidoro 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata) in 10 mg ezetimiba.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Refidoro 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete vsebuje 200,5 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta zdravila Refidoro 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete vsebuje 205,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Refidoro 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, s premerom približno 10 mm in z vtisnjeno oznako »EL 5« na eni strani tablete.

Refidoro 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Bež, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, s premerom približno 10 mm in z vtisnjeno oznako »EL 4« na eni strani tablete.

Refidoro 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, s premerom približno 10 mm in z vtisnjeno oznako »EL 3« na eni strani tablete.

Refidoro 40 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, s premerom približno 10 mm in z vtisnjeno oznako »EL 2« na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Zdravilo Refidoro je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina in ezetimiba v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil, in sicer kot dodatek k dieti za zdravljenje primarne hiperholesterolemije.

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov

Zdravilo Refidoro je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem rosuvastatina in ezetimiba v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil, za zmanjšanje tveganja za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CHD – *coronary heart disease*) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (ACS – *acute coronary syndrome*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniku je treba predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, s katero mora nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Refidoro.

Zdravilo Refidoro ni primerno za začetno zdravljenje. Začetek zdravljenja ali po potrebi prilagoditev odmerka je treba opraviti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti pa je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

Bolniki morajo jemati jakost, ki ustreza njihovem prejšnjemu zdravljenju. Priporočeni odmerek je ena tableta na dan.

Sočasno jemanje z adsorbenti žolčnih kislin

Zdravilo Refidoro je treba vzeti vsaj 2 uri pred ali najmanj 4 ure po jemanju adsorbentov žolčnih kislin (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Refidoro pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starejši bolniki

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih, starejših od 70 let, je 5 mg rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Začetek zdravljenja ali po potrebi

prilagoditev odmerka je treba opraviti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti pa je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 5 mg rosuvastatina. Uporaba odmerka 40 mg/10 mg je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic kontraindicirana.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba zdravila Refidoro kontraindicirana za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (ocena od 5 do 6 po Child-Pughovi lestvici) odmerkov ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (ocena od 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) ali hudo (ocena > 9 na lestvici po Child-Pughu) motnjo delovanja jeter zdravljenje z zdravilom Refidoro ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Refidoro je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu je bila večja pri Azijcih (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih azijskega rodu je 5 mg. Zdravilo Refidoro v odmerku 40 mg/10 mg je zanje kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povzročijo povečano izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv manjši dnevni odmerek.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočeni začetni odmerek rosuvastatina pri bolnikih s predizpozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Refidoro v odmerku 40 mg/10 mg je pri nekaterih od teh bolnikov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča, če se zdravilo Refidoro uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi interakcij s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o alternativnih zdravilih. Če je potrebno, razmislite o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Refidoro. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Refidoro ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Refidoro je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje. Tableto je treba pogoltniti celo, skupaj z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovini (rosuvastatin, ezetimib) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, tudi pri nepojasnjenih, vztrajno povečanih vrednostih transaminaz v serumu in pri vsakem povečanju vrednosti transaminaz v serumu nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of normal*) (glejte poglavje 4.4).
- Med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.6).
- Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 5.2).
- Pri bolnikih z miopatijo (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).
- Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.5).

Odmerek 40 mg/10 mg je kontraindiciran pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- toksični učinki na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata v anamnezi,
- zloraba alkohola,
- stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija rosuvastatina v plazmi,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasno jemanje fibratov (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na skeletne mišice

Pri bolnikih, ki so se zdravili z vsemi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg, so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in redko o rabdomiolizi. Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so poročila o pojavu rabdomiolize v povezavi z rosuvastatinom v obdobju trženja zdravila pogostejša pri odmerku 40 mg.

V obdobju trženja zdravila so pri uporabi ezetimiba poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost. O rabdomiolizi pri monoterapiji z ezetimibom so poročali zelo redko, prav tako so o rabdomiolizi poročali zelo redko, kadar so ezetimib dodali k drugim učinkovinom, za katere je znano, da so povezane s povečanim tveganjem za rabdomiolizo.

Če se na podlagi mišičnih simptomov sumi na miopatijo ali se jo potrdi z vrednostjo kreatin kinaze, je treba zdravljenje z zdravilom Refidoro in s katerimi koli drugimi zdravili, za katere je znano, da so povezana s povečanim tveganjem za rabdomiolizo, ki jih bolnik jemlje sočasno, takoj prekiniti. Vsem bolnikom, ki so na začetku zdravljenja, je treba naročiti, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

Miastenija

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Refidoro prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugega verjetnega vzroka za zvečanje vrednosti kreatin kinaze, ker bi to lahko vplivalo na interpretacijo meritev.

Če so izhodiščne vrednosti kreatin kinaze bistveno povečane (> 5-krat ULN), je treba v 5–7 dneh izvesti potrditveni test. Če ponovni test potrdi izhodiščno vrednost kreatin kinaze > 5-krat ULN, se ne sme začeti z zdravljenjem.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi zdravilo Refidoro predpisovati previdno pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav miopatije/rabdomiolize. Taki dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih obolenj,
- anamneza toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko zvečajo plazemske koncentracije zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem zdravljenja in koristjo, bolnika pa je priporočljivo klinično spremljati. Če so izhodiščne vrednosti kreatin kinaze bistveno zvečane (> 5-krat ULN), se z zdravljenjem ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, šibkosti ali krčev v mišicah, še posebej, če je prisotno tudi splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura, nemudoma obvestijo zdravnika. Pri teh bolnikih je treba izmeriti vrednosti kreatin kinaze. Zdravljenje je treba prekiniti, če so vrednosti CK izrazito povečane (> 5-krat ULN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne neprijetnosti (tudi če so vrednosti kreatin kinaze \leq 5-krat ULN). Če simptomi izzvenijo in se vrednosti CK vrnejo na normalne, je treba presoditi o ponovni uvedbi rosuvastatina ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in ob natančnem spremljanju bolnika. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni utemeljeno.

Obstajajo zelo redka poročila o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *immune mediated necrotising myopathy*) med zdravljenjem s statini ali po njem, vključno z rosuvastatinom. IMNM se klinično izraža kot šibkost proksimalnih mišic in zvišana raven kreatin kinaze v serumu, ki vztraja kljub ukinitvi zdravljenja s statini.

V kliničnih preskušanjih pri manjšem številu bolnikov, ki so sočasno z rosuvastatinom prejeli še druga zdravila, ni bilo dokazov o povečanih učinkih na skeletne mišice. So pa opazili večjo pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati z derivati fibrične kisline, vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če se daje sočasno z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Zato se kombinacija zdravila Refidoro in gemfibrozila ne priporoča. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov zaradi sočasne uporabe zdravila Refidoro in fibratov ali niacina ter možna tveganja tovrstnih kombinacij. Odmerek 40 mg rosuvastatina ob sočasni uporabi fibratov je kontraindiciran (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Fusidna kislina

Zdravila Refidoro se ne sme uporabljati sočasno z oblikami fusidne kisline za sistemsko uporabo oziroma v obdobju 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, se mora zdravljenje s statini prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Pri

bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so poročali o primerih rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic. Zdravljenje s statini se lahko ponovno začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hudih okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z zdravilom Refidoro in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Ropuido se nikoli ne sme uporabljati pri bolnikih z resnim akutnim stanjem, ki kaže na miopatijo, ali s predispozicijo za razvoj odpovedi ledvic kot posledico rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večjimi kirurškimi posegi, travmatskimi poškodbami, hudimi presnovnimi, endokrinimi ali elektrolitskimi motnjami ter neobvladanimi epileptičnimi napadi).

Učinki na jetra

V preskušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz (≥ 3 -krat ULN).

Priporočljivo je, da se 3 mesece po začetku zdravljenja z rosuvastatinom opravijo testi delovanja jeter. Zdravljenje z rosuvastatinom je treba ukiniti ali pa zmanjšati odmerek, če serumske vrednosti transaminaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrnih transaminaz) pri uporabi v obdobju trženja zdravila je večje pri odmerku 40 mg.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Refidoro zdraviti osnovno bolezen.

Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter uporaba zdravila Refidoro pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Bolezen jeter in alkohol

Zdravilo Refidoro je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prekomerno uživajo alkohol in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

Učinki na ledvice

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki rosuvastatina, zlasti z odmerkom 40 mg, so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulnega izvora. V večini primerov je bila prehodna ali se je pojavljala v presledkih. Proteinurija ni napovedovala do akutne ali napredujoče bolezni ledvic (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih dogodkih pri uporabi v obdobju trženja zdravila je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo odmerek 40 mg, je smiselno razmisliti o oceni delovanja ledvic.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o posamičnih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti pojava lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zvišajo raven glukoze in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za nastanek sladkorne bolezni povzročijo raven hiperglikemije, pri kateri je primerna enaka formalna obravnava kot pri sladkorni bolezni.

To tveganje je vseeno manjše v primerjavi z zmanjšanjem tveganja žilnega obolenja pri jemanju statinov in zato ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišano ravno trigliceridov, hipertenzijo), je treba spremljati klinično in biokemijsko, skladno z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER so poročali o skupni pogostnosti sladkorne bolezni 2,8 % pri jemanju rosuvastatina in 2,3 % pri placebo, predvsem pri bolnikih s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l.

Antikoagulanti

Če se zdravilo Refidoro doda varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (INR – *international normalised ratio*) (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin

Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

Fibrati

Varnost in učinkovitost ezetimiba, uporabljenega skupaj s fibrati, nista bili dokazani (glejte zgoraj in poglavji 4.3 in 4.5).

Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Refidoro in fenofibrat, obstaja sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, s tem zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zaviralci proteaz

Pri preiskovancih, ki so prejeli rosuvastatin sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili povečano sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pretehtati je potrebno tako koristi nižanja lipidov z uporabo zdravila Refidoro pri bolnikih s HIV, ki prejema zaviralce proteaz, kot tudi možnost za povečane koncentracije rosuvastatina v plazmi, kadar se uvaja in prilagaja odmerek rosuvastatina pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz ni priporočljiva, razen če se odmerek prilagodi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Refidoro nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se pri bolniku med uporabo zdravila Refidoro pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila Refidoro.

Rasa

Farmakokinetične raziskave z rosuvastatinom kažejo, da je pri Azijcih izpostavljenost večja kot pri belcih (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Refidoro pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani, zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Zdravilo Refidoro vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Refidoro vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije

Ciklosporin: Sočasno jemanje zdravila Refidoro s ciklosporinom je kontraindicirano zaradi rosuvastatina (glejte poglavje 4.3). Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno 7-krat večja kot vrednost pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni vplivalo na plazemske koncentracije ciklosporina.

V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvice, z očistkom kreatinina > 50 ml/min, ki so prejeli ustaljen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3-krat do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V neki drugi študiji je bila pri enem bolniku po transplantaciji ledvice in s hudo okvaro ledvične funkcije, ki je prejel ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih preiskovancih, ki so prejeli samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema pri 12 zdravih prostovoljcih je dnevno odmerjanje 20 mg ezetimiba 8 dni in enkratni odmerek 100 mg ciklosporina na 7. dan povzročilo povprečno 15-% povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10-% zmanjšanja do 51-% povečanja) v primerjavi z enkratnim odmerkom samo 100 mg ciklosporina. Primerjane študije o vplivu sočasne uporabe ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili.

Kombinacije, ki niso priporočljive

Zaviralci proteaz: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, lahko sočasna uporaba zaviralcev proteaz močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 4.5 – preglednica 1). Na primer v farmakokinetični študiji pri zdravih prostovoljcih so sočasno uporabo 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema zaviralcema proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) povezali s približno 3-kratnim povečanjem AUC in približno 7-kratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem premisleku o prilagoditvi odmerka rosuvastatina glede na pričakovano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 – preglednica 1).

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba zdravila Refidoro z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko privede do povečanja plazemskih koncentracij rosuvastatina in do povečanega tveganja za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 – preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Sočasna uporaba rosuvastatina in gemfibrozila je privedla do 2-kratnega povečanja C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba gemfibrozila je povzročila zmerno povečanje koncentracij celokupnega ezetimiba (približno 1,7-kratno).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in fenofibratom, lahko pa pride do farmakodinamične interakcije. Sočasna uporaba fenofibrata je povzročila zmerno povečanje koncentracij celokupnega ezetimiba (približno 1,5-kratno).

Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo lipidov (≥ 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije, verjetno zato, ker lahko ta zdravila povzročijo miopatijo tudi kadar se dajejo samostojno.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in ezetimib, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za nastanek žolčnih kamnov in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če obstaja sum na žolčne kamne

pri bolniku, ki prejema zdravilo ezetimib in fenofibrat, so indicirane preiskave žolčnika, s tem zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavje 4.8). Uporabe ezetimiba skupaj z drugimi fibrati niso preučevali. Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko privede do nastanka žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, vendar ne pri vseh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Odmerek 40 mg/10 mg je kontraindiciran pri sočasni uporabi s fibratom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Fusidna kislina: Študij interakcij med rosuvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali je farmakodinamičen ali farmakokinetičen ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rhabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno potrebno, se mora zdravljenje z rosuvastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Glejte tudi poglavje 4.4.

Druge interakcije

Antacidi: Sočasno odmerjanje rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, je privedlo do zmanjšanja plazemske koncentracije rosuvastatina za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, kadar so antacid odmerili dve uri po rosuvastatinu. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni bil raziskan.

Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Ta zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Eritromicin: Zaradi sočasne uporabe rosuvastatina in eritromicina se je AUC_{0-t} rosuvastatina zmanjšala za 20 %, C_{max} pa za 30 %. To medsebojno delovanje je morda posledica zvečanja črevesne motilitete, ki ga povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* in *in vivo* raziskav kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoenzimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoenzime. Medsebojno delovanje z zdravili, katerih presnova poteka s pomočjo citokroma P450, zato ni pričakovano. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

Predklinične študije so pokazale, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo zdravil. Klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj med ezetimibom in zdravili, za katere je znano, da se presnavljajo s citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferazo, niso opazili.

Ticagrelor: Ticagrelor lahko vpliva na izločanje rosuvastatina preko ledvic in s tem poveča tveganje za akumulacijo rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem ni znan, je v nekaj primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina vodila do zmanjšanja ledvične funkcije, povečane ravni CPK in rhabdomiolize.

Antagonisti vitamina K: Kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA lahko uvedba zdravljenja z rosuvastatinom ali povečevanje odmerka rosuvastatina pri bolnikih, sočasno zdravljenih z antagonisti vitamina K (npr. z varfarinom ali drugimi kumarinskimi antikoagulantami), privede do zvečanja mednarodno umerjenega razmerja (INR). Prenehanje zdravljenja z rosuvastatinom ali zmanjševanje odmerka rosuvastatina lahko privede do zmanjšanja INR. V teh primerih je zaželeno ustrezno spremljanje INR.

Sočasno odmerjanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. V obdobju trženja zdravila so poročali o povečanju INR pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Refidoro dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (glejte poglavje 4.4).

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ): Sočasna uporaba rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov je povzročila povečanje AUC etinilestradiola za 26 % in AUC norgestrela za 34 %. To povečanje plazemskih koncentracij je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov.

Farmakokinetičnih podatkov pri preiskovankah, ki sočasno jemljejo rosuvastatin in HNZ, ni, zato možnosti podobnega učinka ne smemo izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preskušanjih pogosto uporabljena in so jo ženske dobro prenašale.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimib ni imel vpliva na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (etinilestradiola in levonorgestrela).

Holestiramin: Sočasno odmerjanje holestiramina je zmanjšalo povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) za približno 55 %. Dodatno zmanjšanje holesterola LDL zaradi dodatka ezetimiba holestiraminu je lahko preko tega medsebojnega delovanja manjše (glejte poglavje 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo (preglednica 1). Farmakodinamične interakcije, v smislu neželenih učinkov, med rosuvastatinom in ezetimibom ne moremo izključiti (glejte poglavje 4.4).

Druga zdravila: Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja med rosuvastatinom in digoksinom.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimib ni imel učinka na farmakokinetiko dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ali midazolama. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Medsebojna delovanja, ki zahtevajo prilagoditve odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1):

Kadar je nujno potrebno uporabiti rosuvastatin skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerke rosuvastatina prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, začnite z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu presegla izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, ki se ga vzame brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. odmerek 20 mg rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in odmerek 10 mg rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; po padajoči velikosti) iz objavljenih kliničnih preskušanj

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1-krat/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratno ↑
ciklosporin 75 mg 2-krat/dan do 200 mg 2-krat/dan, 6 mesecev	10 mg 1-krat/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
darolutamid 600 mg 2-krat/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratno ↑
regorafenib 160 mg 1-krat/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑

atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1-krat/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
simeprevir 150 mg 1-krat/dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1-krat/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1-krat/dan / dasabuvir 400 mg 2-krat/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1-krat/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1-krat/dan, 7 dni	5 mg 1-krat/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2-krat/dan, 17 dni	20 mg 1-krat/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg začetni, nato 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2-krat/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
eltrombopag 75 mg 1-krat/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2-krat/dan, 7 dni	10 mg 1-krat/dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2-krat/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2-krat/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑
itakonazol 200 mg 1-krat/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
ezetimib 10 mg 1-krat/dan, 14 dni	10 mg 1-krat/dan, 14 dni	1,2-kratno ↑**
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2-krat/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
silimarin 140 mg 3-krat/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
fenofibrat 67 mg 3-krat/dan, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
rifampicin 450 mg 1-krat/dan, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
ketokonazol 200 mg 2-krat/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
flukonazol 200 mg 1-krat/dan, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
eritromicin 500 mg 4-krat/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
baikalin 50 mg 3-krat/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasnim dajanjem in samostojno uporabo rosuvastatina. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot »↑«, brez spremembe kot »↔« in zmanjšanje kot »↓«.

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina; preglednica prikazuje najpomembnejše razmerje.

1-krat/dan = enkrat na dan, 2-krat/dan = dvakrat na dan, 3-krat/dan = trikrat na dan, 4-krat/dan = štirikrat na dan

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Refidoro je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3).
Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Rosuvastatin:

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitno tveganje zaviranja reduktaze HMG-CoA pretehta koristi zdravljenja med nosečnostjo. Študije na živalih zagotavljajo majhno število dokazov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Refidoro, je treba zdravljenje takoj ukiniti.

Ezetimib:

Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba med nosečnostjo ni.

Študije na živalih pri uporabi ezetimiba v monoterapiji niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embriofetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

Rosuvastatin se izloča v mleko podgan. Podatkov o njegovem izločanju v materino mleko pri človeku ni (glejte poglavje 4.3).

Ezetimib:

Študije na podganah so pokazale, da se ezetimib izloča v mleko. Ni znano, ali se ezetimib izloča v materino mleko pri človeku.

Plodnost

Podatkov iz kliničnih preskušanj o vplivu ezetimiba ali rosuvastatina na plodnost pri ljudeh ni. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan, rosuvastatin v večjih odmerkih pa je imel pri opicah in psih toksične učinke na testise (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Refidoro nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu rosuvastatina in/ali ezetimiba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je pri vožnji ali upravljanju strojev treba upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki pri uporabi rosuvastatina so na splošno blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so morali zdravljenje z rosuvastatinom zaradi neželenih učinkov predčasno zaključiti pri manj kot 4 % bolnikov.

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2.396 bolnikov dnevno prejelo samo ezetimib v odmerku 10 mg, 11.308 bolnikov ga je prejelo skupaj s statinom, 185 bolnikov pa skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila podobna za ezetimib in za placebo. Pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z ezetimibom je bila primerljiva tisti v skupini s placebom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica prikazuje pogostnosti neželenih učinkov. Pogostnosti so razvrščene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija ²		trombocitopenija ⁵
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom ²		preobčutljivost (vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilakso in angioedemom) ⁵
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen ^{1,2}				
Očesne bolezni					očesna miastenija
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit ³			
Psihiatrične motnje					depresija ^{2,5}
Bolezni živčevja	glavobol ^{2,4} , omotica ²	parestezija ⁴		polinevropatija ² , izguba spomina ²	periferna nevropatija ² , motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami) ² , omotica ⁵ , parestezija ⁵ , miastenija gravis
Žilne bolezni		vročinski oblivi ³ , hipertenzija ³			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj ³			kašelj ² , dispneja ^{2,5}
Bolezni prebavil	zaprtje ² , navzea ² , bolečine v trebuhu ^{2,3} , driska ³ , flatulenca ³	dispepsija ³ , gastro-ezofagealna refluksna bolezen ³ , navzea ³ , suha usta ⁴ , gastritis	pankreatitis ²		driska ² , pankreatitis ⁵ , zaprtje ⁵
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			povečane vrednosti jetrnih transaminaz ²	zlatenica ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , holelitiaza ⁵ , holecistitis ⁵
Bolezni kože in podkožja		pruritus ^{2,4} , izpuščaj ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			Stevens-Johnsonov sindrom ² , multiformni eritem ⁵ , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija ^{2,4}	artralgija ³ , mišični krči ³ , bolečina v vratu ³ , bolečina v hrbtu ⁴ , šibkost mišic ⁴ , bolečina v udih ⁴	miopatija (vključno z miozitisom) ² , rabdomioliza ² , lupusu podoben sindrom ² , ruptura mišice ²	artralgija ²	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija ² , boleznih tetiv, katerih zaplet je lahko ruptura ² , artralgija ⁵ , mialgija ⁵ , miopatija/rabdomioliza ⁵ (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil				hematurija ²	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija ²	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija ² , utrujenost ³	bolečina v prsnem košu ³ , bolečina ³ , astenija ⁴ , periferni edem ⁴			edem ² , astenija ⁵
Preiskave	povečane vrednosti ALT in/ali AST ⁴	povečane vrednosti ALT in/ali AST ³ , povečane vrednosti CPK v krvi ³ , povečane vrednosti gama-glutamyltransferaze ³ , nenormalne vrednosti jetrnih testov ³			

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečane vrednosti trigliceridov, anamneza hipertenzije) – za rosuvastatin.

² Profil neželenih učinkov za rosuvastatin je podan na osnovi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja zdravila.

³ Ezetimib v monoterapiji. Neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (N = 2.396), in z večjo incidenco kot pri placebo (N = 1.159).

⁴ Ezetimib v kombinaciji s statinom. Neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo ezetimiba in statina (N = 11.308), in z večjo incidenco kot pri samem statinu (N = 9.361).

⁵ Dodatni neželeni učinki ezetimiba, o katerih so poročali iz obdobja trženja zdravila (z ali brez statina).

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je incidenca neželenih učinkov navadno odvisna od velikosti odmerka.

Učinki na ledvice: Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulnega izvora. Premik vrednosti beljakovin v urinu z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več so opazili pri manj kot 1 % bolnikov ob nekem času med zdravljenjem z odmerki 10 mg in 20 mg in pri približno 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg. Manjše povečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri odmerku 20 mg. V večini primerov se proteinurija zmanjša ali spontano izgine ob nadaljevanju zdravljenja.

Pri pregledu podatkov iz kliničnih preizkušanj in iz obdobja trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili hematurijo; podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pojavnost.

Učinki na skeletne mišice: Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom z vsemi odmerki, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg, so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in redko o rabdomiolizi z in brez akutne odpovedi ledvic.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano povečanje vrednosti CK. Povečanje je bilo v večini primerov blago, asimptomatsko in prehodno. Če se vrednosti CK povečajo (> 5-krat ULN), je treba z zdravljenjem prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Učinki na jetra: Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje vrednosti transaminaz. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem o povečanju vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg rosuvastatina.

Laboratorijske vrednosti

V kliničnih študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pojavnost klinično pomembnih povečanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST \geq 3-krat ULN, večkrat zaporedoma) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preskušanih sočasne uporabe zdravil je pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna povečanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob nadaljnjem zdravljenju vrnila na izhodiščne (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preskušanih z ezetimibom so o povečanju vrednosti CPK na več kot 10-krat ULN poročali pri 4 od 1.674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo ezetimib, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so jemali placebo, ter pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno jemali ezetimib in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. Z uporabo ezetimiba ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih skupinah (placebo ali samo statin) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Refidoro pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Rosuvastatin:

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih so zvečanje vrednosti kreatin kinaze > 10-krat ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot pri odraslih. V drugih pogledih je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih.

Ezetimib:

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (stare od 6 do 10 let) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo (n = 138), so zvečanja vrednosti ALT in/ali AST (\geq 3-krat ULN, večkrat zaporedoma) opazili pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % pri skupini, ki je prejela placebo. Zvečanih vrednosti CPK (\geq 10-krat ULN) ni bilo. Poročali niso o nobenem primeru miopatije.

V ločeni študiji, ki je vključevala mladostnike (stare od 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248) so zvečanja vrednosti ALT in/ali AST (≥ 3 -krat ULN, večkrat zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, v primerjavi z 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvečane vrednosti CPK (≥ 10 -krat ULN) pa so ugotovili pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije. Preskušani nista bili primerni za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih preiskovancev, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih ezetimiba 5.000 mg/kg pri podganah in miših ter 3.000 mg/kg pri psih niso opazili toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z ezetimibom. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni.

Rosuvastatin

Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti CK. Hemodializa verjetno ne bo prinesla koristi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, kombinacije; zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov; rosuvastatin in ezetimib; oznaka ATC: C10BA06

Mehanizem delovanja

Zdravilo Refidoro vsebuje ezetimib in rosuvastatin, dve učinkovini za zniževanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Zdravilo Refidoro znižuje povišane ravni celokupnega holesterola, holesterola LDL, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridov (TG) in holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), ter zvišuje raven holesterola HDL, in sicer s pomočjo dvojnega zaviranja absorpcije in sinteze holesterola.

Rosuvastatin

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekursor holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina so jetra, tarčni organ za zmanjševanje ravni holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice, s čimer poveča privzem in katabolizem LDL, ter zavira nastajanje VLDL v jetrih. Na ta način zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin znižuje povišano raven holesterola LDL, celokupnega holesterola in trigliceridov ter poviša raven holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL (VLDL-TG), in zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 2). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, celokupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 2: Odziv na odmerek pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tip IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno raven)

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

Terapevtski učinek je dosežen v enem tednu po začetku zdravljenja, 90 % največjega učinka pa v dveh tednih. Največji učinek je običajno dosežen po štirih tednih in se potem vzdržuje.

Ezetimib

Mehanizem delovanja

Ezetimib sodi v nov razred zdravil za zmanjševanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je aktiven po peroralni uporabi in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov zdravil za zmanjševanje ravni holesterola (npr. statini, adsorbenti žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v epitelnih celicah resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar privede do zmanjšane prenosa holesterola iz črevesja v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih. Ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju ravni holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 % v primerjavi s placebom.

Farmakodinamični učinki

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zavrl absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi skupnega holesterola in holesterola LDL ter obratno sorazmerni z vrednostmi holesterola HDL. Uporaba ezetimiba s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za kardiovaskularne dogodke pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo in z akutnim koronarnim sindromom v anamnezi.

Kombinacija rosuvastatin/ezetimib

Klinična učinkovitost

V 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju z vzporednimi skupinami (ACTE študija) so ocenjevali varnost in učinkovitost ezetimiba (10 mg), ki so ga dodali ustaljenemu zdravljenju z rosuvastatinom, v primerjavi s samim rosuvastatinom, ki so mu povečali odmerek s 5 mg na 10 mg ali z 10 mg na 20 mg (n = 440). Zbrani podatki so pokazali, da je ezetimib, dodan k ustaljenemu zdravljenju s 5 mg ali 10 mg rosuvastatina, zmanjšal holesterol LDL za 21 %. Za razliko od tega je podvojitve odmerka rosuvastatina na 10 mg ali 20 mg vodila v zmanjšanje holesterola LDL za 5,7 % (15,2-% razlika med obema skupinama, p < 0,001).

Posamezno je kombinacija ezetimiba s 5 mg rosuvastatina zmanjšala holesterol LDL v večji meri kot 10 mg rosuvastatina (razlika 12,3 %, p < 0,001), kombinacija ezetimiba in rosuvastatina 10 mg pa je pripomogla k večjemu zmanjšanju holesterola LDL kot rosuvastatin 20 mg (razlika 17,5 %, p < 0,001).

6-tedenska randomizirana študija (EXPLORER študija) je bila zasnovana za raziskovanje učinkovitosti in varnosti monoterapije rosuvastatina v odmerku 40 mg ali kombinacije rosuvastatina z ezetimibom v odmerku 10 mg pri bolnikih z visokim tveganjem za koronarno srčno bolezen (n = 469). Pomembno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo rosuvastatin, je doseglo ciljno vrednost ATP III holesterola LDL (< 100 mg/dl, 94,0 % v primerjavi z 79,1 %, p < 0,001). Odmerek 40 mg rosuvastatina je bil učinkovit pri izboljšanju aterogenega profila lipidov v tej populaciji z velikim tveganjem.

Randomizirana, odprta, 12-tedenska študija (GRAVITY študija) je preučevala raven znižanja LDL v vsaki od zdravljenih skupin (10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba, 20 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba, 40 mg simvastatina in 10 mg ezetimiba ter 80 mg simvastatina in 10 mg ezetimiba) (n = 833). Znižanje od izhodiščnih vrednosti pri kombinacijah z majhnim odmerkom rosuvastatina je bilo 59,7 %, ki je bilo pomembno superiorno kombinacijam z majhnim odmerkom simvastatina, 55,2 % (p < 0,05). Zdravljenje s kombinacijo z velikim odmerkom rosuvastatina je znižalo holesterol LDL za 63,5 % v primerjavi z znižanjem za 57,4 % pri kombinaciji z velikim odmerkom simvastatina (p < 0,001).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Refidoro za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju povečanih vrednosti holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinirano zdravljenje z rosuvastatinom in ezetimibom

Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri preiskovancih s hiperholesterolemijo. Farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, v smislu neželenih učinkov, med rosuvastatinom in ezetimibom ne moremo izključiti.

Rosuvastatin

Absorpcija: Največje koncentracije rosuvastatina v plazmi nastopijo približno 5 ur po peroralni uporabi. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

Porazdelitev: Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetra, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Volumen porazdelitve rosuvastatina je približno 134 litrov. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

Biotransformacija: Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). Študije presnove *in vitro* s človeškimi jetrnimi celicami kažejo, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Ključni izoencim je bil CYP2C9, v manjši meri pa so sodelovali tudi 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna ugotovljena presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa velja za klinično neaktivnega. Rosuvastatin sam je odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviranja reduktaze HMG-CoA v obtoku.

Izločanje: Z blatom se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina (absorbirana in neabsorbirana učinkovina), preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga nespremenjenega izloči z urinom. Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečevanjem odmerka ne podaljša. Srednji plazemski očistek je približno 50 litrov na uro (koeficient variacije 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost: Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

Posebne populacije

Starost in spol: Starost in spol nista imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Kaže, da je izpostavljenost rosuvastatinu pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo podobna ali manjša kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte spodaj »Pediatrična populacija«).

Rasa: Farmakokinetične študije kažejo, da je mediana AUC in C_{max} pri osebah azijskega rodu (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih in Korejcih) približno 2-krat večja kot pri belcih; pri osebah azijsko-indijskega rodu prihaja do 1,3-kratnega povečanja mediane AUC in C_{max} .

V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetiki med belci in črnci.

Okvara ledvic: V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare ledvic, blaga do zmerno huda bolezen ledvic ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina 3-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih, plazemska koncentracija N-desmetilnega presnovka pa 9-krat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter: V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare jeter, niso dokazali zvečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-

Pughovi lestvici. Vendar pa je bila pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, sistemska izpostavljenost najmanj 2-krat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. S preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, ni izkušenj.

Genetski polimorfizmi: Porazdelitev zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih z genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) obstaja tveganje za povečano izpostavljenost rosuvastatinu. Individualna polimorfizma SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA sta povezana z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) kot genotipa SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, a za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, je priporočljiv manjši dnevni odmerek zdravila Refidoro.

Pediatrična populacija: Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih podobna ali manjša kot izpostavljenost pri odraslih bolnikih. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmere in čas.

Ezetimib

Absorpcija: Po peroralnem dajanju se ezetimib hitro absorbira in obsežno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, primernih za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na peroralno biološko uporabnost ezetimiba. Ezetimib se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev: 99,7 % ezetimiba in od 88 % do 92 % ezetimib-glukuronida se veže na humane plazemske beljakovine.

Biotransformacija: Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni spojini, ki ju zaznamo v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno od 10 % do 20 % celotne učinkovine, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno od 80 % do 90 % celotne učinkovine v plazmi. Tako ezetimib kot ezetimib-glukuronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazano je pomembo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Izločanje: Po peroralnem dajanju ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh celokupni ezetimib predstavljal približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah ni bilo več zaznati radioaktivnosti v plazmi.

Posebne populacije

Starost in spol: Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših (65 let in več) približno 2-krat večje kot pri mlajših (od 18 do 45 let). Zmanjšanje ravni holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva med starejšimi in mlajšimi preiskovanci, zdravljenimi z ezetimibom. Pri starejših zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo večje (približno 20 %) kot pri moških. Zmanjšanje ravni holesterola LDL in varnostni profil sta primerljiva med ženskami in moškimi. Zato odmerjanja na podlagi spola ni treba prilagajati.

Okvara ledvic: Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib

povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci (n = 9). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerjanja ni treba prilagajati.

Dodatni bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljenju s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je imel 12-krat večjo izpostavljenost celokupnemu ezetimibu.

Okvara jeter: Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena 5 ali 6 po Child-Pughovi lestvici) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughovi lestvici) se je povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 4-krat na 1. in na 14. dan v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerjanja ni potrebno prilagajati. Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena > 9 po Child-Pughovi lestvici) uporaba zdravila Refidoro pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija: Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih, starih 6 let ali več, podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 let, ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah sočasne uporabe ezetimiba in statinov so bili opaženi toksični učinki predvsem tisti, ki so običajno povezani s statini. Nekateri od toksičnih učinkov so bili bolj izraženi, kot je bilo opaženo med zdravljenjem samo s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju. Take interakcije se niso pojavile v kliničnih študijah.

Miopatije so se pri podganah pojavile šele po izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskega odmerka pri človeku (približno 20-krat večja vrednost AUC za statine in od 500 do 2.000-krat večja vrednost AUC za aktivne presnovke).

V seriji *in vivo* in *in vitro* testov, ezetimib, uporabljen samostojno ali sočasno s statini, ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi kancerogenosti z ezetimibom so bili negativni.

Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni izkazala teratogenosti. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število deformacij skeleta (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc).

Rosuvastatin: Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Posebnih testov za učinke na hERG niso ovrednotili. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, so naslednji: v študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so histopatološke spremembe v jetrih, ki so verjetno nastale zaradi farmakološkega delovanja rosuvastatina, opazili pri miših in podganah ter v manjši meri z učinki na žolčnik pri psih, vendar ne pri opicah. Poleg tega so pri večjih odmerkih opazili testikularno toksičnost pri opicah in psih. Vpliv na razmnoževanje so opazili pri podganah, in sicer v obliki manjše velikosti legla, manjše telesne mase in krajšim preživetjem mladičev pri odmerkih, toksičnih za samico, pri čemer je sistemska izpostavljenost nekajkrat presejala terapevtsko izpostavljenost.

Ezetimib: V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za od 2,5-krat do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti holecistitisa ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1.000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela smrtonosen učinek na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon
natrijev lavrilsulfat (E487)
mikrokristalna celuloza 102
hipromeloza 2910 (E464)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

Refidoro 5 mg/10 mg – Opadry rumena 02F220026, ki vsebuje:
hipromeloza 2910 (E464)
makrogol 4000 (E1521)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)

Refidoro 10 mg/10 mg – Opadry bež 02F270003, ki vsebuje:
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 4000 (E1521)
smukec (E553b)

Refidoro 20 mg/10 mg – VIVACOAT PC-2P-308, ki vsebuje:
hipromeloza 6 (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
makrogol 4000 (E1521)
rumeni železov oksid (E172)

Refidoro 40 mg/10 mg – Opadry bela OY-L-28900, ki vsebuje:
laktozo monohidrat
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonske škatle z OPA/Al/PVC//Al pretisnimi omoti.

Pakiranje vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02974/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 2. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17. 8. 2023