

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Rozor 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Rozor 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rozor 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

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

Rozor 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rozor 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Okrogla, rožnato obarvana, filmsko obložena tableta, premera 10,1 mm, z vtisnjeno oznako "AL" na eni strani tablete.

Rozor 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Okrogla, rožnato obarvana, filmsko obložena tableta, premera 10,7 mm, brez oznak.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hiperholesterolemija

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za zmanjševanje maščob in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Rozor.

Zdravilo Rozor se lahko daje v razponu odmerkov od 10 mg/10 mg do 20 mg/10 mg. Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta ustrezne jakosti na dan, s hrano ali brez nje.

Zdravilo Rozor ni primerno za začetno zdravljenje. Zdravljenje je treba začeti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

Zdravljenje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na ciljne ravni maščob, priporočen cilj zdravljenja in bolnikov odziv. Odmerek se lahko prilagodi po 4 tednih, kadar je to potrebno.

Zdravilo Rozor 10 mg/10 mg ni primerno za zdravljenje bolnikov, ki potrebujejo odmerek 20 mg rosuvastatina.

Zdravilo Rozor je treba vzeti vsaj 2 uri pred ali vsaj 4 ure po vnosu adsorbentov žolčnih kislin.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Rozor 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.

#### *Uporaba pri starejših bolnikih*

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. Zdravljenje je treba začeti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem 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. Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Zdravljenje je treba začeti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je uporaba rosuvastatina v vseh odmerkih kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### *Odmerjanje pri bolnikih z okvaro 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 Rozor ni priporočljivo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Rozor 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. Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje. Zdravljenje je treba začeti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

#### *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 predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Zdravljenje je treba začeti s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

#### *Sočasno zdravljenje*

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rabdomiolizo) se poveča, če se zdravilo Rozor 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 Rozor. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Rozor ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Rozor je treba jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, s hrano ali brez nje.

Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo, skupaj z vodo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Rozor je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovini (rosuvastatin, ezetimib) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnjenimi, trajnejšimi zvečanju serumskih transaminaz in kakršnim koli zvečanjem serumskih transaminaz, ki presega 3 x zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN - *Upper limit of normal*) (glejte poglavje 4.4),
- med nosečnostjo, dojenjem in pri ženskah v rodnem obdobju, 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 ciklosporin (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Učinki na skeletne mišice

Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom v vseh odmerkih, zlasti v odmerkih nad 20 mg, so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in redko o rabdomiolizi.

V obdobju trženja so pri uporabi ezetimiba poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. O rabdomiolizi pri monoterapiji z ezetimibom so poročali zelo redko, prav tako so o rabdomiolizi poročali zelo redko, kadar so ezetimib dodali k drugim učinkovinam, za katere je znano, da so povezane s povečanim tveganjem za rabdomiolizo.

Če glede na mišične simptome sumimo na miopatijo ali če jo dokažemo z vrednostjo kreatin kinaze, je treba zdravljenje z ezetimibom, s katerim koli statinom ali s katerim koli od drugih zdravil, za katere je znano, da so povezana z rabdomiolizo in jih bolnik jemlje sočasno, takoj ukiniti. 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).

#### Učinki na jetra

V preskušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat zapored opazili porast vrednosti transaminaz ( $\geq 3$  x zgornjo mejo normalnih vrednosti [ULN - *Upper limit of normal*]). Tri mesece, ki sledijo začetku zdravljenja z rosuvastatinom, je priporočljivo

spremljati delovanje jeter. Zdravljenje z rosuvastatinom je treba ukiniti ali pa zmanjšati odmerek, če serumske vrednosti transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rozor zdraviti osnovno bolezen.

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

#### Bolezen jeter in alkohol

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

#### Učinki na ledvice

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z velikimi odmerki rosuvastatina, zlasti pri odmerku 40 mg, so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi. Proteinurija je bila v glavnem tubulnega izvora, v večini primerov je bila prehodna ali se je pojavljala v presledkih. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8).

#### 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 zvečane ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), je treba v petih do sedmih dneh izvesti potrditveni test. Če ponovni test potrdi izhodiščno vrednost kreatin kinaze  $> 5 \times \text{ULN}$ , se ne sme začeti z zdravljenjem.

#### Pred zdravljenjem

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

- ledvična okvara,
- 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 poglavje 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možno korist, bolnika pa je priporočljivo klinično spremljati. Če so izhodiščne vrednosti kreatin kinaze bistveno zvečane ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), 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 to povezano z občutkom splošne oslabelosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo zdravnika. Tem bolnikom je treba meriti vrednosti kreatin kinaze. Zdravljenje je treba ukiniti, če so vrednosti CK bistveno zvečane ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne neprijetnosti (četudi so vrednosti kreatin kinaze  $< 5 \times \text{ULN}$ ). Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni upravičeno.

Zelo redko so poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - *immune-mediated necrotising myopathy*) med ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvečanje vrednosti kreatin kinaze v serumu, ki vztrajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih raziskavah pri majhnem 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 zveča tveganje za miopatijo ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zaradi tega kombinacija zdravila Rozor in gemfibrozila ni priporočljiva. Korist sočasne uporabe zdravila Rozor in fibratov z namenom nadaljnjega spreminjanja nivoja lipidov in morebitno tveganje takih kombinacij je treba skrbno pretehtati.

Zdravila Rozor ne smejo uporabljati bolniki z resnim akutnim stanjem kot je miopatija ali s predispozicijo, ki bi lahko povzročila ledvično odpoved kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje; ali nenadzorovani krči).

#### Fusidna kislina

Zdravila Rozor 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 sistemsko 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 rabdomiolize (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 Rozor in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### 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 Rozor pri bolnikih s HIV, ki prejemajo 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).

#### Fibrati

Varnost in učinkovitost ezetimiba, uporabljenega skupaj s fibrati, nista bili dokazani. Če pri bolniku, ki prejema zdravilo Rozor in fenofibrat, obstaja sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, z zdravljenjem pa je treba prenehati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Antikoagulanti

Če se zdravilo Rozor doda varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (International Normalised Ratio) (glejte poglavje 4.5).

#### Ciklosporin

Glejte poglavji 4.3 in 4.5.

#### Rasa

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

#### Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezeni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti, ki kažejo na to, so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in

zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč pri bolniku, je treba zdravljenje s statinom ukiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da vsi statini (učinek celotne skupine) povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih primerno zdravljenje enako kot pri formalni sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za vaskularne dogodke pri uporabi statinov. Bolnike s tveganjem (koncentracije glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečane vrednosti trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati tako klinično kot z biokemijskimi preiskavami, v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER so poročali o celokupni pogostnosti sladkorne bolezni: 2,8 % pri uporabi rosuvastatina in 2,3 % pri uporabi placeba, večinoma pri bolnikih s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l.

#### Pediatrična populacija

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

#### 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 Rozor nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

#### Miastenija gravis

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 Rozor prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

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: Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot vrednost pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni vplivalo na plazemske koncentracije ciklosporina.

Sočasna uporaba zdravila Rozor in ciklosporina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

V študiji pri osmih bolnikih po transplantaciji ledvice, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so prejeli ustaljen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib, po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba, povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat), v primerjavi s 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, s hudo insuficienco ledvic, 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 dvanajstih 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 preglednico spodaj). 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 trikratnim povečanjem AUC in približno sedemkratnim 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). Kombinacija ni primerna za začetno zdravljenje. Zdravljenje je treba začeti ali odmerek po potrebi prilagoditi s posameznima učinkovinama, menjava na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti je možna šele po določitvi ustreznih odmerkov.

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba zdravila Rozor 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).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Sočasna uporaba rosuvastatina in gemfibrozila je privedla do dvakratnega 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).

Fenofibrat ter drugi fibrati povečajo tveganje za pojav miopatije pri sočasni uporabi z zaviralci reduktaze HMG-CoA, najverjetneje zato, ker lahko povzročijo miopatijo tudi, kadar jih damo same. 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, z 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.

Fusidna kislina: Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali je farmakodinamično ali farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino potrebno, se mora zdravljenje z rosuvastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Glejte tudi poglavje 4.4.

#### Druga medsebojna delovanja

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 izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Medsebojno delovanje z zdravili, katerih presnova poteka s pomočjo citokroma P450, 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.

***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 antikoagulanti), privede do zvečanja mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa (INR - *International Normalised Ratio*). 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 so poročali o povečanju INR pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Rozor 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 (etinilestradiol in levonorgestrel).

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

***Statini:*** Pri sočasni uporabi ezetimiba z atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ali rosuvastatinom niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

***Tikagrelor:*** Tikagrelor 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 tikagrelorja in rosuvastatina vodila do zmanjšanja ledvične funkcije, povečane ravni CPK in rabdomiolize.

***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 spodaj):** Kadar je nujno potrebno uporabiti rosuvastatin skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek 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 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. 20 mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

**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*
ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
simeprevir 150 mg 1x/dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1x/dan/ dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑

itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg 2x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
silimarin 140 mg 3x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
fenofibrat 67 mg 3x/dan, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
rifampin 450 mg 1x/dan, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
ketokonazol 200 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
flukonazol 200 mg 1x/dan, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓
regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑

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

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

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

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

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Rozor je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

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 vplivu na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Rozor, je treba zdravljenje takoj ukiniti.

###### *Ezetimib:*

Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba pri nosečnicah ni.

Študije na živalih, o uporabi ezetimiba kot monoterapije, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

##### Dojenje

###### *Rosuvastatin:*

Rosuvastatin se izloča v mleko podgan. Podatkov o njegovem izločanju v mleko žensk 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 na plodnost pri ljudeh ni. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Rozor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij o vplivu rosuvastatina/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. Zaradi neželenih učinkov so iz primerjanih kliničnih preskušanj umaknili manj kot 4 % bolnikov, zdravljenih z rosuvastatinom.

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. Pogostost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z ezetimibom je bila primerljiva tisti v skupini s placebom.

Glede na razpoložljive podatke je v kliničnih študijah 1.200 bolnikov prejelo kombinacijo rosuvastatina in ezetimiba. Kot je bilo poročano v objavljeni literaturi, so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kombinacijo rosuvastatin-ezetimib pri bolnikih s hiperholesterolemijo, povečanje vrednosti jetrnih transaminaz, prebavne težave in bolečina v mišicah. To so znani neželeni učinki teh učinkovin. Vendar pa farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, v smislu neželenih učinkov, med rosuvastatinom in ezetimibom ne moremo izključiti (glejte poglavje 5.2).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			trombocitopenija <sup>2</sup>		trombocitopenija <sup>5</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom <sup>2</sup>		preobčutljivost (vključno z izpuščajem, urtikarijo, anafilakso in angioedemom) <sup>5</sup>
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	sladkorna bolezen <sup>1,2</sup>				
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		zmanjšan apetit <sup>3</sup>			
<b>Psihiatrične motnje</b>					depresija <sup>2,5</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol <sup>2,4</sup> , omotica <sup>2</sup>	parestezija <sup>4</sup>		polinevropatija <sup>2</sup> , izguba spomina <sup>2</sup>	periferna nevropatija <sup>2</sup> ,

					motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami) <sup>2</sup> , omotica <sup>5</sup> ; parestezija <sup>5</sup> miastenija gravis <sup>2</sup>
<b>Očesne bolezni</b>					očesna miastenija <sup>2</sup>
<b>Žilne bolezni</b>		vročinski oblivi <sup>3</sup> ; hipertenzija <sup>3</sup>			
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		kašelj <sup>3</sup>			kašelj <sup>2</sup> , dispneja <sup>2,5</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	zaprtje <sup>2</sup> , navzea <sup>2</sup> , bolečine v trebuhu <sup>2,3</sup> , driska <sup>3</sup> , flatulenca <sup>3</sup>	dispepsija <sup>3</sup> ; gastroezofagealna refluksna bolezen <sup>3</sup> ; navzea <sup>3</sup> suha usta <sup>4</sup> ; gastritis	pankreatitis <sup>2</sup>		driska <sup>2</sup> , pankreatitis <sup>5</sup> ; zaprtje <sup>5</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			povečane vrednosti jetrnih transaminaz <sup>2</sup>	zlatenica <sup>2</sup> , hepatitis <sup>2</sup>	hepatitis <sup>5</sup> , holelitiaza <sup>5</sup> , holecistitis <sup>5</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		srbenje <sup>2,4</sup> , izpuščaj <sup>2,4</sup> , urtikarija <sup>2,4</sup>			Stevens-Johnsonov sindrom <sup>2</sup> , multififormni eritem <sup>5</sup> , reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mialgija <sup>2,4</sup>	artralgija <sup>3</sup> ; mišični krči <sup>3</sup> ; bolečina v vratu <sup>3</sup> ; bolečina v hrbtu <sup>4</sup> ; šibkost mišic <sup>4</sup> ; bolečina v udih <sup>4</sup>	miopatija (vključno z miozitisom) <sup>2</sup> , rabdomioliza <sup>2</sup> , sindrom podoben lupusu, ruptura mišic	artralgija <sup>2</sup>	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija <sup>2</sup> , boleznih tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje <sup>2</sup> , artralgija <sup>5</sup> , mialgija <sup>5</sup> ; miopatija/rabdomioliza <sup>5</sup> (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni sečil</b>				hematurija <sup>2</sup>	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>				ginekomastija <sup>2</sup>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija <sup>2</sup> , utrujenost <sup>3</sup>	bolečina v prsnem košu <sup>3</sup> , bolečina <sup>3</sup> , astenija <sup>4</sup> ; periferni edem <sup>4</sup>			edem <sup>2</sup> , astenija <sup>5</sup>

<b>Preiskave</b>	povečane vrednosti ALT in/ali AST <sup>4</sup>	povečane vrednosti ALT in/ali AST <sup>3</sup> ; povečane vrednosti CPK v krvi <sup>3</sup> ; povečane vrednosti gama-glutamyltransferaze <sup>3</sup> ; nenormalne vrednosti jetrnih testov <sup>3</sup>			
------------------	--	---	--	--	--

<sup>1</sup> Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče  $\geq 5.6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povečane vrednosti trigliceridov, anamneza hipertenzije) - za rosuvastatin.

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

<sup>3</sup> Ezetimib kot monoterapija. Neželeni učinki so bili opaženi pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (N=2.396) in z večjo incidenco kot pri placebo (N=1.159).

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> Dodatni neželeni učinki ezetimiba, o katerih so poročali iz obdobja trženja zdravila. Ker so te neželene izkušnje pridobljene iz spontanah poročil, njihova prava pogostnost ni znana in je ni mogoče oceniti.

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je incidenca neželenih učinkov po navadi 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 ++ so opazili pri  $< 1$  % bolnikov ob nekem času med zdravljenjem z odmerki 10 mg in 20 mg in pri približno 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na + se je pojavilo pri odmerku 20 mg. V večini primerov se proteinurija zmanjša ali spontano izgine ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov iz kliničnih preskušanj in iz izkušenj v obdobju trženja do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

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 pri vseh odmerkih, 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 ledvične odpovedi.

V odvisnosti od odmerka se je vrednost kreatin kinaze zvečala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost kreatin kinaze zvečana ( $> 5x$  ULN), je treba zdravljenje ukiniti (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 zvečanje vrednosti transaminaz. V večini primerov je bilo zvečanje 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 zvečanju 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  $\geq 3 \times$  ULN, večkrat zaporedoma) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih 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 preskušanjih so o vrednosti CPK  $>10 \times$  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 Rozor 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  $> 10 \times$  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:*

Pediatrični bolniki (stari od 6 do 17 let)

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 ( $\geq 3 \times$  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 ( $\geq 10 \times$  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 ( $\geq 3 \times$  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 ( $\geq 10 \times$  ULN) pa so ugotovili pri 2 % (2 bolnikih) oz. 0 %. Poročali niso o nobenem primeru miopatije. Preskušanja nista bili primerna 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju rosuvastatina ni objavljenih literaturnih podatkov. Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja z rosuvastatinom ni. V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni zapored prejemale 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni zapored prejemale 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.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti kreatin kinaze. Hemodializa verjetno ne bo prinesla koristi.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA06.

##### *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 vrednosti 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 zmanjšuje povečano vrednost holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter poveča vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi vrednost ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (neHDL), holesterola VLDL, trigliceridov vezanih v VLDL in zvišuje vrednost ApoA-I (glejte preglednico spodaj). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

*Odziv na odmerek pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)*

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	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 edem tednu od začetka zdravljenja, 90 % maksimalnega odziva pa v dveh tednih. Maksimalni odziv je običajno dosežen po štirih tednih zdravljenja in se po tem vzdržuje.

### *Ezetimib*

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 črevesja 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.

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zavrl absorpcijo [<sup>14</sup>C]-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 srčno-žilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi celokupnega holesterola in LDL-holesterola ter obratno sorazmerni z vrednostmi HDL-holesterola. Uporaba ezetimiba s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z akutnim koronarnim sindromom v anamnezi.

### *Sočasna uporaba rosuvastatina in ezetimiba*

#### Klinična učinkovitost

V 6-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju s paralelnimi skupinami 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 LDL-holesterol za 21 %, medtem ko je sam rosuvastatin ob povečanju na 10 mg ali na 20 mg zmanjšal LDL-holesterol za 5,7 % (15,2 % razlika med obema skupinama, p < 0,001). Ezetimib je skupaj s 5 mg rosuvastatina zmanjšal LDL-holesterol v večji meri kot 10 mg rosuvastatina (razlika 12,3 %, p < 0,001) in ezetimib, skupaj z 10 mg rosuvastatina, je zmanjšal LDL-holesterol v večji meri kot 20 mg rosuvastatina (razlika 17,5 %, p < 0,001).

6-tedenska randomizirana študija je bila zasnovana z namenom, da se raziščeta učinkovitost in varnost rosuvastatina v odmerku 40 mg kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z ezetimibom v odmerku 10 mg pri bolnikih z velikim tveganjem za koronarno srčno bolezen (n=469). Pomembno več bolnikov, ki so prejeli rosuvastatin/ezetimib, kot tistih, ki so prejeli samo rosuvastatin, je doseglo svoj cilj glede vrednosti ATP III LDL-holesterola (< 100 mg/dl, 94,0 % proti 79,1 %, p < 0,001). Odmerek 40 mg rosuvastatina je bil učinkovit pri izboljšanju aterogeneza

profila lipidov v tej populaciji z velikim tveganjem.

Randomizirana, odprta, 12-tedenska študija je preučevala raven zmanjšanja LDL v vsaki od zdravljenih skupin (10 mg rosuvastatina/10 mg ezetimiba, 20 mg rosuvastatina/10 mg ezetimiba, 40 mg simvastatina/10 mg ezetimiba in 80 mg simvastatina/10 mg ezetimiba). Zmanjšanje od izhodiščnih vrednosti pri kombinacijah z majhnim odmerkom rosuvastatina je bilo 59,7 %, pomembno superiorno kombinacijam z majhnim odmerkom simvastatina 55,2 % ( $p < 0,05$ ). Zdravljenje s kombinacijo z velikim odmerkom rosuvastatina je zmanjšalo LDL-holesterol za 63,5 % v primerjavi z zmanjšanjem 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 Rozor 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: Plazemska koncentracija rosuvastatina je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

Porazdelitev: Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Približno 90 % rosuvastatina se veže na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin.

Biotransformacija: Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). *In vitro* presnovne študije na človeških jetrnih celicah kažejo, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Ključni izoenzim je bil CYP2C9, v manjšem obsegu so bili 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna identificirana presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski presnovek pa velja za klinično neaktivnega. Rosuvastatin sam je nosilec več kot 90 % aktivnosti pri zaviranju reduktaze HMG-CoA v obtoku.

Izločanje: Okoli 90 % odmerka rosuvastatina se v nespremenjeni obliki izloči z blatom (absorbirana in neabsorbirana učinkovina), preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja traja približno 19 ur. Razpolovna doba izločanja se z zvečanjem odmerka ne zveča. Srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost: Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se zvečuje sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

#### Posebne populacije

Starost in spol: Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Izpostavljenost rosuvastatinu pri otrocih in mladostnikih s

heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je podobna ali manjša kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrska populacija", spodaj).

Rasa: V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do približno 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in  $C_{max}$ . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki med belci in črnci.

Insuficienca ledvic: V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerna ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, plazemska koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri preiskovancih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Insuficienca jeter: V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, 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 dvakrat 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 večjo 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 Rozor.

#### Pediatrska populacija:

Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatrskih 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 pediatrskih bolnikih podobna ali manjša kot izpostavljenost pri odraslih bolnikih. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmerek in čas.

#### Ezetimib

Absorpcija: Po peroralnem dajanju se ezetimib hitro absorbira in obsežno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukoronid (ezetimib-glukoronid). Ezetimib-glukoronid 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-glukoronida se veže na humane plazemske proteine.

Biotransformacija: Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesju in jetrih z glukoronidno 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-glukoronid, ki

predstavlja približno od 80 do 90 % celotne učinkovine v plazmi. Tako ezetimib kot ezetimib-glukoronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazano je pomembno enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukoronida je približno 22 ur.

**Izločanje:** Po peroralnem dajanju  $^{14}\text{C}$ -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 radioaktivnosti v plazmi ni bilo več zaznati.

#### Posebne populacije

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

**Insuficienca ledvic:** Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ( $n=8$ ; povprečni očistek kreatinina  $\leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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. Dodaten bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je imel 12-krat večjo izpostavljenost celokupnemu ezetimibu.

**Insuficienca jeter:** Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago insuficienco 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 insuficienco 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 insuficienco jeter odmerjanja ni potrebno prilagajati. Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo insuficienco jeter (ocena  $> 9$  po Child-Pughovi lestvici) uporaba zdravila Rozor pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Pediatrična populacija:

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih  $\geq 6$  let podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo  $< 6$  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 tipično povezani s statini. Nekateri od toksičnih učinkov so bili bolj izraženi, kot je bilo opaženo med zdravljenjem samo s statini. To pripisujejo farmakokinetičnemu in farmakodinamičnemu medsebojnemu delovanju pri sočasnem zdravljenju. Taka medsebojna delovanja se niso pojavila 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 uporabljen 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 človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti: v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so, pri miših, podganah in, v manjši meri, z učinki na žolčnik, pri psih, opazili histopatološke spremembe jeter (ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina), niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili toksične učinke na sposobnost razmnoževanja in razvoja, z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, pri čemer je sistemska izpostavljenost nekajkrat presegala 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- 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 žolčnih kamnov 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 privedla do letalnih učinkov za plod.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Rosuvastatin – jadro*

predgelirani škrob (koruzni)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
meglumin  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)  
krospovidon (E1202)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
natrijev stearilfumarat

#### *Ezetimib – jadro*

manitol (E421)  
butilhidroksianizol (E320)  
natrijev lavrilsulfat (E487)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
povidon (K-30) (E1201)  
rdeči železov oksid (E172)  
magnezijev stearat (E470 b)  
natrijev stearilfumarat

#### *Obloga tablete*

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 4000

rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta za zdravilo Rozor 10 mg/10 mg

3 leta za zdravilo Rozor 20 mg/10 mg

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Rozor 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete in Rozor 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Škatle z OPA/Al/PVC-Al pretisnimi omoti.

Škatle z 10, 30, 60, 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Viartis Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

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

H/19/02551/001-008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 6. 3. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 9. 2022

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 03. 2023