

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Arosen 20 mg/10 mg tablete

Arosen 10 mg/10 mg tablete

Arosen 5 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Arosen 20 mg/10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 228,29 mg laktoza hidrata

Arosen 10 mg/10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 238,39 mg laktoza hidrata

Arosen 5 mg/10 mg tablete

Svaka tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 243,89 mg laktoza hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Arosen 20 mg/10 mg tableta: bijela do gotovo bijela, okrugla, bikonveksna, neobložena tableta. Promjer tablete je 11 mm.

Arosen 10 mg/10 mg tableta: bijela do gotovo bijela, ovalna, bikonveksna, neobložena tableta, s utisnutim E1 na jednoj strani i 1 na drugoj strani. Dimenzije tablete su 15 mm x 7 mm.

Arosen 5 mg/10 mg tableta: bijela do gotovo bijela, okrugla, plosnata, neobložena tableta, s utisnutim E2 na jednoj strani i 2 na drugoj strani. Promjer tablete je 10 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Arosen je indiciran kao dodatak dijeti za liječenje primarne hiperkolesterolemije kao zamjenska terapija u odraslih bolesnika koji su primjereno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Arosen je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao zamjenska terapija u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji su primjereno kontrolirani s istodobno primijenjenim pojedinačnim djelatnim tvarima u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji, ali u obliku zasebnih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Arosen je indiciran u odraslih bolesnika čija je hiperkolesterolemija primjereno kontrolirana sa zasebno primijenjenim monokomponentnim lijekovima u istoj dozi kao u preporučenoj kombinaciji. Bolesnik se mora pridržavati odgovarajuće dijeta za smanjenje lipida i mora nastaviti s dijetom tijekom liječenja s Arosenom.

Preporučena dnevna doza je jedna tableta u propisanoj dozi uz obrok ili neovisno o obroku. Arosen nije primjeren za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, se provodi isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze se može, ako je moguće započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini. Arosen 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg i 20 mg/10 mg tablete nisu prikladne za liječenje bolesnika koji zahtijevaju dozu od 40 mg rosuvastatina.

Arosen treba uzeti ili ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Arosena u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Primjena u starijih bolesnika

Bolesnicima iznad 70 godina preporučuje se započeti liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, se provodi isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze se može, ako je moguće, započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove. Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child Pugh stupanj 5 do 6). Ne preporučuje se liječenje s lijekom Arosen u bolesnika s umjerenom (Child Pugh stupanj 7 do 9 bodova) ili teškom (Child Pugh stupanj > 9) disfunkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.). Arosen je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Etnička pripadnost

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza iznosi 5 mg rosuvastatina. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove.

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza lijeka Arosen.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak liječenja. Za početak liječenja ili prilagodbu doze treba koristiti monokomponentne lijekove.

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se Arosen primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcija s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja Arosenom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Arosenom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Arosen treba uzeti svaki dan u isto vrijeme uz obrok ili neovisno o obroku. Tabletu treba progutati cijelu uz čašu vode.

4.3. Kontraindikacije

Arosen je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatne tvari (rosuvastatin, ezetimib) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti.
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).
- u bolesnika s miopatijom.
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).
- u bolesnika koji se istodobno liječe kombinacijom sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu veću od 20 mg.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize za ezetimib.

Međutim, rabdomioliza je zabilježena vrlo rijetko uz ezetimib u monoterapiji i vrlo rijetko uz ezetimib kao dodatak drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom za rabdomiolizu. Ako se na temelju mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona dokazana razinom kreatin fosfokinaze (CPK) 5 puta većom od gornje granice normale, treba odmah prekinuti s primjenom ezetimiba, bilo kojeg statina, i bilo kojeg lijeka za kojeg je poznato da je povezan s povećanim rizikom za rabdomiolizu, koje bolesnik uzima istodobno. Svi bolesnici koji počinju

liječenje moraju biti upozoreni na rizik od miopatije i treba ih uputiti da odmah prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kad postoji bilo kakav mogući alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane kod prvog određivanja (> 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze > 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Arosen, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Navedeni čimbenici uključuju:

- narušenu funkciju bubrega
- hipotireozu
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotrebu alkohola
- dob višu od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.2)
- istodobnu primjenu fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguću korist te se preporučuje klinički nadzor. Ako su početne vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (> 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se ne smije započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (> 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (čak i uz vrijednosti kreatin kinaze ≤ 5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija lijeka Arosen i gemfibrozila se stoga ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Arosen tableta s fibratima ili niacinom treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija.

Arosen ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji; ili nekontrolirane konvulzije).

Učinci na jetrenu funkciju

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika koji primaju ezetimib istodobno sa statinima, zabilježene su uzastopno povišene transaminaze (jednako ili više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti).

Preporučuje se učiniti pretrage jetrene funkcije prije početka i 3 mjeseca nakon početka terapije rosuvastatinom. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti ako su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije početka terapije Arosenom.

Zbog nepoznatog utjecaja o povećanoj izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre, Arosen se ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularnog porijekla, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8).

Fusidatna kiselina

Arosen se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline niti unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. Kod bolesnika kod kojih se primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, primjenu statina treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke fatalne slučajeve) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju da se pojave simptomi mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti.

Statini se mogu ponovno početi primjenjivati 7 dana nakon zadnje primijenjene doze fusidatne kiseline.

U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena primjena fusidatne kiseline, primjerice kod teških infekcija, potrebu istodobne primjene Arosena i fusidatne kiseline treba razmatrati za svaki pojedini slučaj i pod strogim medicinskim nadzorom.

Etnička pripadnost

Farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirovom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze, osim ako doza rosuvastatina nije prilagođena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest može biti karakterizirana dispnejom, neproduktivnim kašljem i pogoršanjem općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima.

Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjericama.

U ispitivanju JUPITER je sveukupna učestalost prijave dijabetes melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje Arosenom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene Arosena bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje Arosenom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog s fibratima nije ustanovljena.

Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju Arosen i fenofibrat, indicirana je pretraga žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ako se Arosen daje uz varfarin, drugi kumarinski antikoagulans, ili fluindion, treba provjeravati INR (eng. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin

Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene Arosena u djece mlađe od 18 godina nije još ustanovljena, stoga se primjena ne preporučuje za ovu dobnu skupinu.

Bolest jetre i alkohol

Arosen treba koristiti s oprezom u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Miastenija

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Arosen potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Pomoćne tvari

Arosen sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Istodobna primjena lijeka Arosen i ciklosporina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U ispitivanju osmorice bolesnika nakon presađivanja bubrega koji su bili na stabilnoj dozi ciklosporina i u kojih je klirens kreatinina bio > 50 ml/min, jednokratna primjena ezetimiba od 10 mg povisila je srednji AUC ukupnoga ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugoga ispitivanja koja je dobivala samo ezetimib (n=17). U drugom je ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teškim oštećenjem bubrega, koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, imao čak 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu od kontrolnih ispitanika koji su uzimali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju provedenom kroz dva razdoblja u 12 zdravih ispitanika, primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana s jednokratnom primjenom 100 mg ciklosporina sedmoga dana rezultirala je prosječnim 15% povišenjem AUC-a ciklosporina (raspon 10% sniženje do 51% povišenje) u usporedbi s jednokratnom primjenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze

Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1). Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, se provodi isključivo primjenom monokomponentnim lijekovima i nakon podešavanja odgovarajuće doze se može započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini, ako je moguće.

Inhibitori transportnih proteina

Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida

Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultira je dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća.

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati te niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 ili više g/dan) povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija.

U bolesnika koji uzimaju fenofibrat i ezetimib, liječnici moraju imati na umu mogući rizik za razvoj kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju ezetimib i fenofibrat, indicirana je pretraga žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom umjereno je povisila koncentraciju ukupnog ezetimiba (oko 1,5 odnosno 1,7 puta). Nisu provedena ispitivanja istodobne primjene ezetimiba i drugih fibrata. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što vodi kolelitijazi. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad povisio koncentraciju kolesterola u žuči

žučne vrećice, ali ne u svih ispitivanih vrsta (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti litogeni rizik povezan s primjenom terapijskih doza ezetimiba.

Fusidatna kiselina

Rizik od miopatije uključujući rabdmiolizu može biti povećan istodobnom primjenom fusidatne kiseline za sistemsku primjenu sa statinima. Mehanizam ovih interakcija (farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih, ili oboje) nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući neke fatalne) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

Druge interakcije

Antacidi

Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultirala je smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je učinak bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitala.

Istodobna primjena s antacidom smanjila je udio apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinka na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjeni udio apsorpcije se ne smatra klinički značajnim.

Eritromicin

Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina rezultirala je 20%-tnim smanjivanjem AUC i 30%-tnim smanjivanjem C_{max} rosuvastatina. Ovu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4). Neklinička su ispitivanja pokazala da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji sudjeluju u metabolizmu lijekova. Nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

Antagonisti vitamina K

Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem INR-a. Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

U ispitivanju na dvanaest zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava povišenja INR-a u bolesnika liječenih varfarinom ili fluindionom kojima je dodan ezetimib. Ako se Arosen doda terapiji varfarinom, nekim drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, potrebno je osigurati odgovarajuće praćenje INR-a (vidjeti dio 4.4).

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Istodobna primjena rosuvastatina i peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC etinilestradiola za 26%, odnosno norgestrela za 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan

učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su ekstenzivno uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, ezetimib nije imao utjecaj na farmakokinetiku peroralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel).

Kolestiramin

Istodobna primjena kolestiramina smanjuje srednje vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) otprilike 55%. Doda li se kolestiraminu ezetimib, zbog ove interakcije može doći do slabijeg dodatnog smanjenja LDL kolesterola (vidjeti dio 4.2).

Ezetimib

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4). Rizik od ovih događaja stoga može biti povećan pri istodobnoj primjeni ezetimiba i rosuvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Tikagrelor

Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

Ostali lijekovi

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija između rosuvastatina i digoksina.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, ezetimib nije imao učinak na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama, tijekom istodobne primjene. Kada se primjenjivao istodobno s ezetimibom, cimetidin nije imao utjecaj na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1 u nastavku)

Kada se rosuvastatin mora primjenjivati istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze se moraju prilagoditi. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Ako se uoči da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali potreban je oprez ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili više od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑

Regorafenib 160 mg, jedanput dnevno, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/ dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 7 dana	5 mg jedanput dnevno, 7 dana	2,2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
Smanjenje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20 % ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47 % ↓

* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno.

Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog. Porast je prikazan kao "↑", sniženje kao "↓".

** Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer

AUC = površina ispod krivulje; OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Kombinacija nije prikladna za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, se provodi isključivo primjenom monokomponenti i nakon podešavanja odgovarajuće doze se može započeti, ako je moguće, s primjenom fiksne kombinacije u odgovarajućoj jačini.

Sljedeći lijekovi/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina u istodobnoj primjeni:

aleglitazar 0,3 mg 7 dana doziranja; fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje; flukonazol 200 mg 11 dana OD doziranje; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranje; ketokonazol 200

mg 7 dana BID doziranje; rifampin 450 mg 7 dana OD doziranje; silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Arosen je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Trudnoća

Rosuvastatin

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja lijeka Arosen, liječenje odmah treba prekinuti.

Ezetimib

Nisu dostupni klinički podaci vezani uz primjenu ezetimiba tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinja vezano uz primjenu ezetimiba u monoterapiji nisu pokazala direktan ili indirektan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.3).

Ezetimib

Ispitivanja na štakorima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko.

Plodnost

Nisu dostupni podaci iz klinički ispitivanja o učinku ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije imao učinka na plodnost kod mužjaka ili ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Arosen nema ili ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina i/ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri upravljanju vozilima ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene s rosuvastatinom su u pravilu bile blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz ispitivanja zbog nuspojava.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana, 2396 bolesnika je uzimalo ezetimib 10 mg dnevno kao monoterapiju, 11308 bolesnika u kombinaciji sa statinom i 185 bolesnika u kombinaciji s

fenofibratom. Nuspojave su obično bile blage i prolazne naravi. Ukupna incidencija nuspojava bila je slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo. Učestalost prekida sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojava također je bila slična između skupina koje su primale ezetimib i placebo.

Dostupni su podaci iz kliničkih ispitivanja provedenih na 1200 bolesnika koji su uzimali kombinaciju rosuvastatina i ezetimiba. Kako je zabilježeno u objavljenoj literaturi, najčešće prijavljene nuspojave povezane s liječenjem kombinacijom rosuvastatin-ezetimiba u bolesnika s hiperkolesterolemijom su povišene jetrene transaminaze, gastrointestinalni problemi i bol u mišićima. Ovo su poznate nuspojave djelatnih tvari. Međutim, ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav po MedDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija ^{2,3}		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem ^{2,3} , osip ³ , urtikarija ³ , anafilaksija ³		
Endokrini poremećaji	dijabetes mellitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit ³			
Psihijatrijski poremećaji					depresija ^{2,3}
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^{2,3} , omaglica ^{2,3}	parestezija ³		polineuropatija ² , gubitak pamćenja ²	periferna neuropatija ² , poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , miastenija gravis
Poremećaji oka					okularna miastenija
Krvožilni poremećaji		navala vrućine ³ , hipertenzija ³			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		kašalj ^{2,3}			dispneja ^{2,3}
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija ^{2,3} , mučnina ^{2,3} , bol u abdomenu ^{2,3}	dispepsija ³ , gastroezofagealna refluksna bolest ³	pankreatitis ^{2,3}		

Organski sustav po MedDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	dijareja ^{2,3} , flatulencija ³	suha usta ³ , gastritis ³			
Poremećaji jetre i žuči			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza ²	žutica ² , hepatitis ^{2,3}	kolelitijaza ³ , kolekcistitis ³
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus ^{2,3} , osip ^{2,3} , urtikarija ^{2,3}			Stevens-Johnsonov sindrom ² , eritema multiforme ³ , Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ²
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija ^{2,3}	artralgija ^{2,3} , grčevi u mišićima ³ , bol u vratu ³ , bol u leđima ³ , slabost mišića ³ , bol u ekstremitetima ³	miopatija ³ (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ^{2,3} , sindrom sličan lupusu ² , ruptura mišića ²		imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom ²
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hematurija ²	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija ²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija ^{2,3} , umor ³	bol u prsnom košu ³ , bol ³ , periferni edem ³			edem ²
Pretrage	povišene vrijednosti ALT i/ili AST ³	povišena kreatin fosfokinaza u krvi ³ , povišena gama-glutamilttransferaza ³ , poremećeni test funkcije jetre ³			

¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti) – za rosuvastatin.

² Profil nuspojava za rosuvastatin se temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja i opsežnom iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

³ Ove nuspojave su zabilježene u bolesnika koji su liječeni s ezetimibom (N = 2396) i u većem opsegu u usporedbi s placebo (N = 1159) ili u bolesnika koji su ezetimib primjenjivali istodobno sa statinima (N = 11308) i u većem opsegu u usporedbi sa statinom kada je primijenjen zasebno (N = 9361).

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet su izvedene iz izvještaja koji su sadržavala ezetimib primijenjen samostalno ili sa statinom.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:

- Poremećaj seksualne funkcije
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4)

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

Učinci na bubrežnu funkciju

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularnog porijekla, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika liječenih rosuvastatinom i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrega, prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a poglavito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzimanje lijeka treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru

Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg rosuvastatina.

Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene u monoterapiji, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5 %) odnosno placebo (0,3 %). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz ezetimib primali statin bila je 1,3 %, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4 %. Ova povišenja su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi se vratile na početne nakon prekida liječenja ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1 %) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1 %) bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4 %) bolesnika koji su primali samo statin. Nije bilo porasta miopatije ili rabdomiolize povezane s primjenom ezetimiba u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Arosen u djece mlađe od 18 godina još nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1).

Rosuvastatin

Povećanja kreatin kinaze >10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjeleježbe ili povećane fizičke aktivnosti češće su primijećena u kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna nego kod odraslih. U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

Ezetimib

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 do 17 godina)

U ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili nenasljednom hiperkolesterolemijom (n=138) povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a (≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) zabilježene su u 1,1 % bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0 % bolesnika u placebo skupini. Nisu bile povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U posebnom kliničkom ispitivanju u koje su bili uključeni adolescenti (od 10 do 17 godina) s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (n = 248); povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzastopno) su zabilježene u 3% bolesnika (4 bolesnika) uz primjenu ezetimib/simvastatina u usporedbi s 2% (2 bolesnika) u skupini koja je primala simvastatin kao monoterapiju; povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti ili više) zabilježene su u 2 % (2 bolesnika) uz primjenu ezetimib/simvastatina odnosno u 0% uz primjenu samo simvastatina. Nije bio prijavljen nijedan slučaj miopatije. Ova klinička ispitivanja nisu bila prikladna za usporedbu rijetkih nuspojava.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Nema objavljenih literaturnih podataka vezanih uz predoziranje rosuvastatinom.

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom.

U kliničkim ispitivanjima u 15 zdravih ispitanika koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana ili u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg na dan tijekom ukupno 56 dana, ezetimib se općenito dobro podnosio. U životinja nije opažen nikakav toksičan učinak nakon jednokratne primjene oralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba kod štakora i miševa, odnosno od 3000 mg/kg kod pasa.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina nije bila povezana s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne.

U slučaju predoziranja treba poduzeti simptomatske i suportivne mjere liječenja. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kombinacije različitih lijekova koji modificiraju lipide,
ATK oznaka: C10BA06

Arosen pripada skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima te inhibira endogenu sintezu kolesterola.

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a i inhibirajući sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući tako ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je lijek za peroralnu primjenu s mehanizmom djelovanja koji se razlikuje od drugih lijekova iz skupine hipokolesterolemika (npr. statina, adsorbensa žučnih kiselina [smola], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Na molekularnoj razini ezetimib djeluje na transporter sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol, ukupni kolesterol i trigliceride te povećava HDL-kolesterol. Također smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere ne-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Ezetimib

Ezetimib se veže na četkastoj membrani (brush border) tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri i zajedno, različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U

dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je u odnosu na placebo inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54 %.

Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola provedeno je više pretkliničkih ispitivanja. Ezetimib je inhibirao apsorpciju ¹⁴C-kolesterola bez učinka na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili u masti topivih vitamina A i D.

Istodobna primjena rosuvastatin-ezetimiba

Epidemiološkim ispitivanjima je utvrđeno da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet upravo proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL-C i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-C. Primjena kombinacije statin/ezetimib učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest srca i koji u povijesti bolesti imaju akutni koronarni sindrom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primarna hiperkolesterolemija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 6 tjedana procjenjivala se sigurnost i djelotvornost ezetimiba (10 mg) koji je dodan u stabilnu terapiju rosuvastatinom u usporedbi s povećanjem doze rosuvastatina s 5 na 10 mg ili s 10 na 20 mg (n=440). Prikupljeni podaci su pokazali da je ezetimib koji je dodan uz stabilni rosuvastatin 5 mg ili 10 mg smanjio LDL kolesterol za 21%. Nasuprot tome, udvostručenje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg smanjio je LDL kolesterol za 5,7% (razlika između skupina 15,2%, p <0,001). Individualno, ezetimib je zajedno s 5 mg rosuvastatina smanjio LDL kolesterol više nego 10 mg rosuvastatina (razlika 12,3%, p<0,001) i ezetimib je zajedno s 10 mg rosuvastatina smanjio LDL kolesterol više nego 20 mg rosuvastatina (razlika 17,5%, p<0,001).

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana je osmišljeno kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina 40 mg samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom 10 mg u bolesnika koji imaju visok rizik za razvoj koronarne bolesti srca (n=469). Značajno veći broj bolesnika koji primao je rosuvastatin/ezetimib nego rosuvastatin samostalno postigao je ciljnu vrijednost LDL kolesterola prema smjernicama ATP III (<100 mg/dl, 94,0% u usporedbi s 79,1%, p <0,001). Rosuvastatin 40 mg je bio učinkovit u poboljšanju aterogenog lipidnog profila u populaciji s visokim rizikom.

U randomiziranom, otvorenom, ispitivanju u trajanju od 12 tjedana ispitivana je razina smanjenja LDL u svakoj liječenoj skupini (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg). Smanjenje od početne vrijednosti uz kombinaciju s niskom dozom rosuvastatina je 59,7%, što je značajno više u odnosu na kombinaciju s niskom dozom simvastatina, 55,2% (p<0,05). Liječenje s kombinacijom visokih doza rosuvastatina smanjio je LDL kolesterol 63,5% u odnosu na smanjenje za 57,4% s kombinacijom visokih doza simvastatina (p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži rosuvastatin te s referentnim lijekom koji sadrži ezetimib, u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Terapija rosuvastatinom i ezetimibom

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba rezultirala je povećanjem 1,2 puta površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina u ispitanika s hiperkolesterolemijom. Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava.

Rosuvastatin

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-dezmetil i metaboliti laktona. N-dezmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu.

Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%).

Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol

Kod odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Čini se da je izloženost u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom slična ili niža od one u odraslih bolesnika s dislipidemijom (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ u nastavku).

Etnička pripadnost

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}).

Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina ili N-dezmetil metabolita u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije N-dezmetil metabolita u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitivanja na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja jetrene funkcije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Međutim, dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji.

Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatin/ezetimiba.

Pedijatrijska populacija

Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili od 6-17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom 2-godišnjeg razdoblja.

Ezetimib

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja najviša koncentracija ezetimib-glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se unutar 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati.

Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima koji su pogodni za injiciranje.

Istodobna primjena hrane (obroci bogati mastima ili bez njih) nije utjecala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Na proteine ljudske plazme veže se 99,7 % ezetimiba i 88 do 92 % ezetimib-glukuronida.

Biotransformacija

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) te se potom izlučuje putem žuči. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20 %, a ezetimib-glukuronid 80-90 % ukupnog lijeka u plazmi. Oba spoja sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazana je i njihova značajna enterohepatička cirkulacija. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene ^{14}C -ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. U razdoblju od 10 dana oko 78 % radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a oko 11 % u mokraći. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

Posebne populacije

Dob i spol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više kod starijih (≥ 65 godina) nego kod mlađih (18 do 45 godina). Smanjenje LDL-kolesterola i profil neškodljivosti između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Zbog toga kod starijih nije potrebno prilagođavati dozu. Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su malo više (približno 20 %) u žena nego u muškaraca. Smanjenje LDL kolesterola i sigurnosni profil su usporedivi između žena i muškaraca liječenih ezetimibom.

Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema spolu.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega ($n=8$; srednji klirens kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednja AUC ukupnog ezetimiba porasla je oko 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima ($n=9$). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Jedan naknadno uključen bolesnik u ovom ispitivanju (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući ciklosporin) je imao 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja AUC za ukupni ezetimib u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 5 ili 6) porasla je oko 1,7 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U 14-dnevnom ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9), srednja AUC ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj >9), u tih se bolesnika Arosen ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod djece ≥ 6 godina i kod odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi <6 godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo s pedijatrijskim bolesnicima i adolescentima ograničeno je na bolesnike s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom (HoFH), obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom (HeFH) ili sitosterolemijom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima istodobnog liječenja ezetimibom i statinima, uočeni toksični učinci mahom su se odnosili na one tipično povezane s primjenom statina. Neki od tih učinaka bili su izraženiji od onih zamijećenih u primjeni statina u monoterapiji. To se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u istodobnom liječenju. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (približno 20 puta više od razine AUC za statine i 500 do 2000 puta više od razine AUC za aktivne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili istodobno s nekim od statina nije pokazao genotoksični potencijal. Nalazi dugotrajnog ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bili su negativni.

Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod štakora. Kod skotnih zečica opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka).

Rosuvastatin: Neklinički podaci iz farmakoloških ispitivanja sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na

žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljavanjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib: Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba kod životinja nisu utvrdila postojanje ciljnih organa za toksične učinke. Kod pasa, koji su ezetimib primali četiri tjedna ($\geq 0,03$ mg/kg na dan), koncentracija kolesterola u žuči žučnog mjehura porasla je za faktor od 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju s dozama do 300 mg/kg na dan kod pasa nije opaženo povećanje incidencije kolelitijaze ili drugih hepatobilijarnih učinaka. Nije poznata važnost ovih podataka za ljude. Ne može se isključiti postojanje litogenog rizika povezanog s terapijskom primjenom ezetimiba. Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka ili ženki štakora, niti se pokazao teratogenim kod štakora ili zečeva te nije utjecao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio placentalnu barijeru kod skotnih štakorica i zečica koje su primale višekratne doze od 1000 mg/kg na dan. Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do embrioletalnih učinaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
krospovidon, vrsta A
povidon K-30
natrijev laurilsulfat i magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranja sa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 i 100 tableta u blisteru (PA/Al/PVC // Al).
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstraße 211, 8054 Graz

Austrija

e-pošta: genericon@genericon.at

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Arosen 20 mg/10 mg tablete: HR-H-870499295

Arosen 10 mg/10 mg tablete: HR-H-561909678

Arosen 5 mg/10 mg tablete: HR-H-853800213

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.05.2023.