

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Refidoro 5 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro 20 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Refidoro 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 200,5 mg laktoze hidrata.

Jedna Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 205,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Refidoro 5 mg/10 mg filmom obložene tablete

Svijetložute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 10 mm s utisnutim "EL 5" na jednoj strani.

Refidoro 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bež, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 10 mm s utisnutim "EL 4" na jednoj strani.

Refidoro 20 mg/10 mg filmom obložene tablete

Žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 10 mm s utisnutim "EL 3" na jednoj strani.

Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera približno 10 mm s utisnutim "EL 2" na jednoj strani

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija

Refidoro je indiciran za nadomjesnu terapiju u odraslih bolesnika kojima je stanje odgovarajuće kontrolirano rosuvastatinom i ezetimibom primijenjenima istodobno i u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi, i to kao dodatak dijeti za liječenje primarne hiperkolesterolemije.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Refidoro je indiciran za nadomjesnu terapiju u odraslih bolesnika kojima je stanje odgovarajuće kontrolirano rosuvastatinom i ezetimibom primijenjenima istodobno i u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi, za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS) i s akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje vrijednosti lipida, koje se mora pridržavati i tijekom liječenja lijekom Refidoro.

Refidoro nije prikladan za započinjanje liječenja. Za uvođenje liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebna, treba koristiti samo pojedinačne sastavnice primijenjene zasebno, a nakon što se utvrde njihove odgovarajuće doze, može se prijeći na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Bolesnici trebaju primjenjivati onu jačinu koja odgovara prethodnom liječenju. Preporučena doza je jedna tableta na dan.

Istodobna primjena sa sekvstrantima žučne kiseline

Refidoro treba primijeniti ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon primjene sekvstranta žučne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Refidoro 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.

Starije osobe

U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Kombinacija nije prikladna za započinjanje liječenja. Za uvođenje liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebna, treba koristiti samo pojedinačne sastavnice primijenjene zasebno, a nakon što se utvrde njihove odgovarajuće doze, može se prijeći na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Primjena lijeka Refidoro u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije kontraindicirana je u svim dozama (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat 5 - 6). Liječenje lijekom Refidoro ne preporučuje se u bolesnika s umjerenom (Child-Pugh rezultat 7 - 9) ili teškom (Child-Pugh rezultat > 9) jetrenom disfunkcijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Refidoro je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom jetrenom bolešću (vidjeti dio 4.3).

Rasa

U ispitanika azijskog porijekla opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U tih se bolesnika preporučuje početna doza od 5 mg rosuvastatina. Lijek Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložene tablete je kontraindiciran u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Genski polimorfizmi

Poznato je da određeni genski polimorfizmi mogu povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). U bolesnika za koje se zna da imaju takve specifične polimorfizme preporučuje se niža dnevna doza lijeka.

Doza 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).

Lijek Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložene tablete je kontraindiciran u nekih od tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih prijenosnih proteina (npr. OAT1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) povećan je kada se Refidoro primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji zbog interakcija s tim prijenosnim proteinima mogu povećati plazmatsku koncentraciju rosuvastatina (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 zamjenskih lijekova, a po potrebi i privremeni prekid liječenja lijekom Refidoro. U slučajevima kada se istodobna primjena tih lijekova s lijekom Refidoro ne može izbjeći, potrebno je pažljivo razmotriti koristi i rizike istodobnog liječenja te dosljedno prilagoditi dozu rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Lijek se primjenjuje peroralno.

Refidoro se uzima jednom dnevno, uvijek u isto vrijeme dana, s hranom ili bez nje. Tabletu treba progutati cijelu s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- U bolesnika s preosjetljivosti na djelatne tvari (rosuvastatin, ezetimib) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

- U bolesnika s aktivnom bolesti jetre uključujući neobjašnjiva dugotrajna povišenja vrijednosti serumskih transaminaza te bilo koje povišenje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3x iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti dio 4.4)
- Tijekom trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće kontracepcijske mjere (vidjeti dio 4.6)
- U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2)
- U bolesnika s miopatijom (vidjeti dio 4.4)
- U bolesnika koji istodobno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- U bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.5)

Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- umjereno oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- hipotireozu
- nasljedne mišićne poremećaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- miotoksičnost zabilježenu kod prethodne primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zlouporabu alkohola
- situacije u kojima može doći do povišenja plazmatskih koncentracija rosuvastatina
- azijsko porijeklo
- istodobnu primjenu fibrata (vidjeti dijelove 4.4 , 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na skeletne mišiće

U bolesnika koji su primali rosuvastatin u bilo kojoj dozi, a osobito u dozama > 20 mg, prijavljeni su učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija i u rijetkim slučajevima rabdomioliza. Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg.

Nakon stavljanja ezetimiba u promet prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Farmakodinamička interakcija ne može se isključiti (vidjeti dio 4.5) i potrebno je biti oprezan kod istodobne primjene.

Međutim, rabdomioliza je prijavljena vrlo rijetko kada se ezetimib primjenjivao u monoterapiji ili kao dodatak drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize.

Ako se zbog mišićnih simptoma posumnja na miopatiju ili ako se ona potvrdi na temelju razine kreatin kinaze, potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Refidoro i svakim od drugih lijekova koje bolesnik istodobno uzima, a za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize. Sve bolesnike koji započinju liječenje treba uputiti da odmah prijave svaku neobjašnjivu bol, osjetljivost ili slabost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

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 Refidoro potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Mjerenje vrijednosti kreatin kinaze

Vrijednost kreatin kinaze (CK; engl. *creatine kinase*) ne smije se mjeriti nakon naporene tjelovježbe ni kada su prisutni drugi mogući uzroci povišenja vrijednosti CK-a koji mogu utjecati na tumačenje nalaza. Ako su prije početka liječenja razine CK-a značajno povišene (> 5 x GGN), testiranje treba ponoviti

unutar 5 – 7 dana. Ako se ponovljenim testom potvrdi početna vrijednost CK-a $> 5 \times$ GGN, liječenje se ne smije započeti.

Prije početka liječenja

Refidoro, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- oštećenje bubrežne funkcije
- hipotireozu
- nasljedne mišićne poremećaje u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- miotoksičnost zabilježenu kod prethodne primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zlouporabu alkohola
- dob > 70 godina
- situacije u kojima može doći do povišenja plazmatskih koncentracija lijeka (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2)
- istodobnu primjenu fibrata

U takvih bolesnika treba razmotriti rizik liječenja u odnosu na moguće koristi te se preporučuje kliničko praćenje. Ako su prije početka liječenja razine CK-a značajno povišene ($> 5 \times$ GGN), liječenje se ne smije započeti.

Tijekom liječenja

Bolesnike treba uputiti da odmah prijave svaku neobjašnjivu bol, slabost ili grčeve u mišićima, osobito ako su praćeni malaksalošću ili vrućicom. U tih bolesnika treba izmjeriti razine CK-a. Liječenje treba prekinuti ako su razine CK-a značajno povišene ($> 5 \times$ GGN) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (čak i ako su razine CK-a $\leq 5 \times$ GGN). Ako se simptomi povuku, a razine CK-a vrata u normalu, treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi i uz pažljivo praćenje bolesnika. U asimptomatskih bolesnika nije potrebno rutinsko praćenje razina CK-a.

Tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin, vrlo su rijetko prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija klinički se manifestira kao slabost proksimalne muskulature i povišene serumske vrijednosti kreatin kinaze, koje ne prolaze unatoč prekidu liječenja statinima.

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđeni dokazi pojačanih učinaka na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su primali rosuvastatin i drugu pridruženu terapiju. Međutim, opaženo je povećanje incidencije miozitisa i miopatije 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 kada se primjenjuje istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Refidoro u kombinaciji s gemfibrozilom. Koristi dodatnog sniženja vrijednosti lipida koje bi se postigle primjenom lijeka Refidoro u kombinaciji s fibratima ili niacinom treba pažljivo odvagati u odnosu na moguće rizike primjene takvih kombinacija. Istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg i fibrata je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 4.8).

Fusidatna kiselina

Refidoro se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ni unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika kod kojih se sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom smatra neophodnim liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako primijete bilo kakve simptome slabosti, boli ili

osjetljivosti u mišićima. Terapija statinima može se ponovno uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, primjerice za liječenje teških infekcija, može se razmotriti istodobna primjena lijeka Refidoro i fusidatne kiseline, ali samo kod svakog bolesnika pojedinačno te pod strogim medicinskim nadzorom.

Refidoro se ne smije primjenjivati u bolesnika s akutnim ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili koje stvara predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, velik kirurški zahvat, trauma, teški metabolički i endokrini poremećaji te poremećaji elektrolita ili nekontrolirani napadaji).

Učinci na jetru

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina opažena su uzastopna povišenja vrijednosti transaminaza ($\geq 3x$ iznad gornje granice normale (GGN)).

Preporučuje se provesti testove jetrene funkcije 3 mjeseca nakon uvođenja liječenja. Ako je razina serumskih transaminaza više od 3 puta iznad gornje granice normale, treba prekinuti liječenje rosuvastatinom ili smanjiti njegovu dozu. Stopa prijavljivanja ozbiljnih jetrenih događaja (prvenstveno povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom uzrokovanom hipotireozom ili nefrotskim sindromom treba liječiti podležecu bolest prije uvođenja terapije lijekom Refidoro.

Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije, tim se bolesnicima ne preporučuje primjena lijeka Refidoro (vidjeti dio 5.2).

Jetrena bolest i alkohol

Refidoro treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola i/ili imaju jetrenu bolest u anamnezi.

Učinci na bubrege

U bolesnika liječenih višim dozama rosuvastatina, a osobito dozom od 40 mg, opažena je proteinurija, uglavnom prolazna ili povremena, koja je u većini slučajeva bila tubularnog podrijetla, a utvrđena je urin testnom trakicom. Proteinurija se nije pokazala pretkazateljem akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Stopa prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg. Potrebno je razmotriti procjenu bubrežne funkcije u sklopu rutinskog praćenja bolesnika liječenih dozom od 40 mg.

Intersticijska bolest pluća

Kod primjene nekih statina prijavljeni su iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugoročne terapije (vidjeti dio 4.8). Manifestacije bolesti mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak težine i vrućicu). Ako se posumnja na razvoj intersticijske bolesti pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

Šećerna bolest

Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini kao skupina lijekova povisuju vrijednost glukoze u krvi te da u nekih bolesnika, sa visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije koja zahtijeva uvođenje formalnog liječenja šećerne bolesti. Međutim, budući da smanjenje kardiovaskularnog rizika koje se postiže primjenom statina nadmašuje spomenuti rizik, on ne bi trebao biti razlog za prekid liječenja statinima. U rizičnih bolesnika (vrijednost glukoze natašte 5,6 - 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (ITM) > 30 kg/m², povišena vrijednost triglicerida, hipertenzija) treba provoditi i kliničko i biokemijsko praćenje u skladu s nacionalnim smjernicama.

U ispitivanju JUPITER prijavljena ukupna učestalost šećerne bolesti iznosila je 2,8% uz rosuvastatin te 2,3% uz placebo, a prvenstveno se javljala u bolesnika kojima je vrijednost glukoze natašte iznosila 5,6 - 6,9 mmol/l.

Antikoagulansi

Ako se Refidoro primjenjuje uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba provoditi odgovarajuće praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR; engl. *International Normalised Ratio*) (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin

Vidjeti dijelove 4.3 i 4.5.

Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog u kombinaciji s fibratima nisu ustanovljene (vidjeti iznad i dijelove 4.3 i 4.5).

Ako se u bolesnika koji prima lijek Refidoro i fenofibrat posumnja na kolelitijazu, treba provesti pretrage žučnog mjehura i prekinuti terapiju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Inhibitori proteaze

U ispitanika koji su istodobno primali rosuvastatin i različite inhibitore proteaze u kombinaciji s ritonavirovom opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Pri uvođenju terapije i titriranju doze rosuvastatina u bolesnika s HIV-om koji primaju inhibitore proteaze treba razmotriti koristi sniženja vrijednosti lipida koje se postižu primjenom lijeka Refidoro kao i moguće povećanje plazmatske koncentracije rosuvastatina. Istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze se ne preporučuje, osim ako se ne prilagodi doza rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje bi mogle biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su kod primjene rosuvastatina. Pri uvođenju terapije, bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih pomno nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ovu reakciju, Refidoro treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje. Ako je bolesnik razvio ozbiljnu reakciju kao što je SJS ili DRESS uz korištenje lijeka Refidoro, liječenje lijekom Refidoro se kod ovog bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja ukazuju na povećanje izloženosti rosuvastatinu u ispitanika azijskog porijekla u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Refidoro u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene, stoga se njegova primjena ne preporučuje u toj dobnoj skupini.

Refidoro sadži laktozu

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

Refidoro sadži natrij

Ovaj lijek sadži 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: Istodobna primjena lijeka Refidoro sa ciklosporinom kontraindicirana je zbog rosuvastatina (vidjeti dio 4.3). Tijekom istodobnog liječenja rosuvastatinom i ciklosporinom vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih opaženih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na plazmatske koncentracije ciklosporina.

U ispitivanju koje je obuhvatilo osam bolesnika s transplantiranim bubregom i klirensom kreatinina > 50 ml/min koji su primali stabilnu dozu ciklosporina, jedna doza od 10 mg ezetimiba povećala je srednju vrijednost AUC ukupnog ezetimiba za 3,4 puta (raspon: 2,3 - 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja, koja je primala samo ezetimib ($n = 17$). U drugom je ispitivanju kod jednog bolesnika s transplantiranim bubregom i teškim oštećenjem bubrežne funkcije, koji je primao ciklosporin i veći broj drugih lijekova, zabilježena 12 puta veća izloženost ukupnom ezetimibu nego u istodobno liječenih kontrolnih ispitanika koji su primali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju s dva razdoblja, koje je obuhvatilo dvanaest zdravih ispitanika, svakodnevna primjena ezetimiba u dozi od 20 mg tijekom 8 dana, uz jednu dozu ciklosporina od 100 mg primijenjenu 7. dana, dovela je do srednjeg povećanja AUC od 15% (raspon: od 10%-tnog smanjenja do 51%-tnog povećanja) u odnosu na ispitanike koji su primili samo jednu dozu ciklosporina od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobno primijenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze: Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može značajno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti dio 4.5 tablicu 1). U jednom je farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 10 mg i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca bila povezana s približno trostrukim povećanjem AUC i sedmerostrukim povećanjem vrijednosti C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon što se pažljivo razmotri prilagodba doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 tablicu 1).

Inhibitori prijenosnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih prijenosnih proteina, uključujući prijenosnike za unos tvari u jetru OATP1B1 i efluksni prijenosnik BCRP. Istodobna primjena lijeka Refidoro s lijekovima koji su inhibitori tih prijenosnih proteina može povećati plazmatske koncentracije rosuvastatina i posljedično tomu povećan rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 tablicu 1).

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje lipida: Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultirala je dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena gemfibrozila umjereno je povećala ukupnu koncentraciju ezetimiba (otprilike 1,7 puta). Na temelju podataka iz ispitivanja specifičnih interakcija ne očekuje se farmakokinetički relevantna interakcija između rosuvastatina i fenofibrata, no može doći do farmakodinamičke interakcije.

Istodobna primjena fenofibrata umjereno je povećala ukupnu koncentraciju ezetimiba (otprilike 1,5 puta). Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozi za snižavanje lipida ($>$ ili jednake 1 g/dan) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zato što mogu izazvati miopatiju kada se daju sami.

U bolesnika koji primaju fenofibrat i ezetimib, liječnici bi trebali biti svjesni mogućeg rizika od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji prima ezetimib i fenofibrat, indicirane su pretrage žučnog mjehura i tu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena ezetimiba s drugim fibratima nije ispitivana. Fibrati mogu povećati

izlučivanje kolesterola u žuč, što dovodi do kolelitijaze. U studijama na životinjama, ezetimib ponekad povećava kolesterol u žuči žučnog mjehura, ali ne kod svih vrsta (vidjeti dio 5.3). Litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

Doza od 40 mg/10 mg kontraindicirana je uz istodobnu primjenu fibrata (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija rosuvastatina s fusidatnom kiselinom nisu provedena. Istodobna primjena sistemske formulacije fusidatne kiseline i statina može povećati rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Još uvijek nije poznat mehanizam te interakcije (tj. je li interakcija farmakodinamička, farmakokinetička ili oboje). U bolesnika koji su primali navedenu kombinaciju prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom).

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje rosuvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti i dio 4.4.

Ostale interakcije:

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja je sadržavala aluminijev i magnezijev hidroksid smanjila je plazmatsku koncentraciju rosuvastatina za približno 50%. Taj je učinak ublažen kada je antacid primijenjen 2 sata nakon rosuvastatina. Klinički se značaj te interakcije nije ispitivao.

Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinak na njegovu biorasploživost. To se smanjenje brzine apsorpcije ne smatra klinički značajnim.

Eritromicin: Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina smanjila je $AUC_{(0-t)}$ rosuvastatina za 20%, a njegov C_{max} za 30%. Ta interakcija može biti posljedica povećanja motiliteta crijeva koju uzrokuje eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slab supstrat tih izoenzima. Stoga se ne očekuju interakcije lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu opažene klinički važne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora enzima CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitora enzima CYP2A6 i CYP3A4).

Pretklinička su ispitivanja pokazala da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje je poznato da ih metaboliziraju izoenzimi 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 citokroma P450 ili N-acetiltransferaza.

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na bubrežno izlučivanje rosuvastatina, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim slučajevima, istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja bubrežne funkcije, povećanja razine CPK i rabdomiolize, a sam mehanizam navedene interakcije je nepoznat.

Antagonisti vitamina K: Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uvođenje terapije ili povećanje doze rosuvastatina u bolesnika koji su istodobno liječeni antagonistom vitamina K (npr. varfarin ili neke druge kumarinske antikoagulanse) može povećati međunarodni normalizirani omjer (INR). Prekid liječenja ili smanjenje doze rosuvastatina može smanjiti INR. U takvim je slučajevima poželjno provoditi odgovarajuće praćenje INR-a.

U ispitivanju koje je obuhvatilo dvanaest zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajnog učinka na biorasploživost varfarina, kao ni na protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji su primali ezetimib kao dodatak varfarinu ili fluindionu prijavljena su povećanja međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Ako se Refidoro primjenjuje uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba provoditi odgovarajuće praćenje INR-a (vidjeti dio 4.4).

Oralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva povećala je AUC etinilestradiola za 26%, a AUC norgestrela za 34%. Te povećane plazmatske koncentracije treba uzeti u obzir pri odabiru doze oralnih kontraceptiva. Budući da nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o istodobnoj primjeni rosuvastatina i HNL-a, ne može se isključiti sličan učinak. Međutim, ta se kombinacija često primjenjivala u žena u sklopu kliničkih ispitivanja i dobro se podnosila.

U kliničkim ispitivanjima interakcija ezetimib nije utjecao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela).

Kolestiramin: Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju vrijednost AUC ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Ta interakcija može umanjiti dodatno sniženje vrijednosti LDL-kolesterola koje se postiže dodavanjem ezetimiba kolestiraminu (vidjeti dio 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba rezultirala je povećanjem AUC-a rosuvastatina za 1,2 puta u osoba s hiperkolesterolemijom (vidjeti tablicu 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija, u smislu nuspojava, između rosuvastatina i ezetimiba (vidjeti dio 4.4).

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 utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama tijekom istodobne primjene. Cimetidin, istodobno primijenjen s ezetimibom, nije imao utjecaja na bioraspodivnost ezetimiba.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (također vidjeti tablicu 1):

Kada se rosuvastatin mora primijeniti istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da povećavaju izloženost rosuvastatinu, potrebno je prilagoditi dozu rosuvastatina. Započnite s dozom od 5 mg jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno 2 puta ili više. Maksimalnu dnevnu dozu treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne premaši onu koja se postiže kada se rosuvastatin primjenjuje u dnevnoj dozi od 40 mg i bez lijekova s kojima ulazi u interakciju, npr. doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje za 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje za 3,1 puta).

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

Režim primjene lijeka s kojim rosuvastatin ulazi u interakciju	Režim primjene rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) jedan put na dan, 15 dana	10 mg jednokratno	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg dva puta na dan do 200 mg dva puta na dan, 6 mjeseci	10 mg jedan put na dan, 10 dana	7,1 puta ↑

Darolutamid 600 mg dva puta na dan, 5 dana	5 mg, jednokratno	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, jedan put na dan, 14 dana	5 mg, jednokratno	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedan put na dan, 8 dana	10 mg, jednokratno	3,1 puta ↑
Simeprevir 150 mg jedan put na dan, 7 dana	10 mg, jednokratno	2,8 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedan put na dan	10 mg, jednokratno	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedan put na dan/ dasabuvir 400 mg dva puta na dan, 14 dana	5 mg, jednokratno	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg jedan put na dan, 11 dana	10 mg, jednokratno	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg jedan put na dan, 7 days	5 mg jedan put na dan, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta na dan, 17 dana	20 mg jedan put na dan, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel, udarna doza od 300 mg, a zatim doza od 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jednokratno	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta na dan, 7 dana	80 mg, jednokratno	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg jedan put na dan, 5 dana	10 mg, jednokratno	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta na dan, 7 dana	10 mg jedan put na dan, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta na dan, 11 dana	10 mg, jednokratno	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg dva puta na dan	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg jedan put na dan, 5 dana	10 mg, jednokratno	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg jedan put na dan, 14 dana	10 mg, jedan put na dan, 14 dana	1,2 puta ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta na dan, 8 dana	10 mg, jednokratno	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg tri puta na dan, 5 dana	10 mg, jednokratno	↔
Fenofibrat 67 mg tri puta na dan, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg jedan put na dan, 7 dana	20 mg, jednokratno	↔
Ketokonazol 200 mg dva puta na dan, 7 dana	80 mg, jednokratno	↔

Flukonazol 200 mg jedan put na dan, 11 dana	80 mg, jednokratno	↔
Eritromicin 500 mg četiri put na dan, 7 dana	80 mg, jednokratno	20% ↓
Baikalin 50 mg tri puta na dan, 14 dana	20 mg, jednokratno	47% ↓

*Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao postotna promjena predstavljaju postotnu razliku u odnosu na samostalno primijenjen rosuvastatin.

Povećanje je označeno kao „↑“, bez promjene kao „↔“, a smanjenje kao „↓“.

**Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija u kojima su se koristile različite doze rosuvastatina. U tablici je prikazan najznačajniji omjer.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Refidoro je kontraindiciran za primjenu u trudnoći i tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere.

Trudnoća

Rosuvastatin:

Budući da su kolesterol i drugi produkti biosinteze kolesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik povezan s inhibicijom HMG-CoA reduktaze nadilazi prednosti liječenja tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pružaju ograničene dokaze reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene lijeka Refidoro, liječenje se mora odmah prekinuti.

Ezetimib:

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće.

Ispitivanja primjene ezetimiba u monoterapiji provedena na životinjama nisu ukazala ni na kakve izravne ni neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/ploda, okot ni postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

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

Ezetimib

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba ili rosuvastatina na plodnost ljudi.

Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora, dok su kod primjene većih doza rosuvastatina zabilježeni toksični učinci na testise majmuna i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Refidoro nema ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nisu provedena ispitivanja utjecaja rosuvastatina i /ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je kod primjene lijeka moguća pojava omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opažene kod primjene rosuvastatina u načelu su bile blage i prolazne. U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom bilo povučeno iz ispitivanja zbog štetnih događaja.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana ezetimib u dozi od 10 mg na dan primjenjivao se samostalno u 2396 bolesnika, u kombinaciji sa statinom u 11 308 bolesnika, a u kombinaciji s fenofibratom u 185 bolesnika. Nuspojave su uglavnom bile blage i prolazne. Ukupna incidencija nuspojava bila je slična uz ezetimib i placebo. Nadalje, stopa prekida liječenja zbog nuspojava bila je usporediva uz ezetimib i placebo.

Tablični prikaz nuspojava

Tablici ispod prikazuje učestalosti nuspojava. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav prema MedDRA klasifikaciji	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija ²		trombocitopenija ⁵
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem ²		preosjetljivost (uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem) ⁵
Endokrini poremećaji	šećerna bolest ^{1,2}				
Poremećaji oka					okularna miastenija
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit ³			
Psijatrijski poremećaji					depresija ^{2,5}
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^{2,4} , omaglica ²	parestezije ⁴		polineuropatija ² , gubitak pamćenja ²	periferna neuropatija ² , poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , omaglica ⁵ , parestezije ⁵ , miastenija

					gravis.
Krvožilni poremećaji		navale vrućine ³ , hipertenzija ³			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj ³			kašalj ² , dispneja ^{2,5}
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija ² , mučnina ² , bol u abdomenu ^{2,3} , proljev ³ , flatulencija ³	dispepsija ³ , gastroezofagealna refluksna bolest ³ , mučnina ³ , suha usta ⁴ , gastritis	pankreatitis ²		proljev ² , pankreatitis ⁵ , konstipacija ⁵
Poremećaji jetre i žuči			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza ²	žutica ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , kolelitijaza ⁵ , kolecistitis ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus ^{2,4} , osip ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			Stevens-Johnson sindrom ² , multiformni eritem ⁵ , reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija ^{2,4}	artralgija ³ , mišićni spazam ³ , bol u vratu ³ , bol u leđima ⁴ , mišićna slabost ⁴ , bol u ekstremitetu ⁴	miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ² , sindrom sličan lupusu ² , ruptura mišića ²	artralgija ²	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetiva, ponekad dodatno otežani rupturom ² , artralgija ⁵ , mialgija ⁵ , miopatija/rabdomioliza ⁵ (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hematurija ²	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija ²	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija ² , umor ³	bol u prsnom košu ³ , bol ³ , astenija ⁴ , periferni edem ⁴			edem ² , astenija ⁵
Pretrage	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ⁴	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ³ , povišene vrijednosti CPK-a u krvi ³ , povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze ³ , odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije ³			

¹ Učestalost ovisi o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišene vrijednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.

² Profil nuspojava za rosuvastatin utemeljen na podacima iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

³ Ezetimib u monoterapiji. Nuspojave su opažene u bolesnika liječenih ezetimibom (N = 2396) i njihova je incidencija bila veća nego u bolesnika koji su primali placebo (N = 1159).

⁴ Ezetimib primijenjen istodobno sa statinom. Nuspojave su opažene u bolesnika istodobno liječenih ezetimibom i statinom (N = 11 308) i njihova je incidencija bila veća nego u bolesnika koji su primali samo statin (N = 9361).

⁵ Dodatne nuspojave ezetimiba, prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (sa statinom ili bez njega).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava obično ovisi o dozi.

Učinci na bubrege: U bolesnika liječenih rosuvastatinom opažena je proteinurija, koja je utvrđena urin testnom trakicom i koja je u većini slučajeva bila tubularnog podrijetla. Promjene vrijednosti proteina u mokraći od negativnog nalaza ili prisutnosti u tragovima do nalaza „++“ ili više opažene su u $< 1\%$ bolesnika u nekom trenutku tijekom liječenja dozom od 10 mg i 20 mg, te u približno 3% bolesnika liječenih dozom od 40 mg. Kod primjene doze od 20 mg opažen je manji porast vrijednosti proteina u mokraći, od negativnog nalaza ili prisutnosti u tragovima do nalaza „+“. U većini se slučajeva proteinurija spontano smanji ili nestane u nastavku liječenja.

Pregledom podataka koji su dosad prikupljeni iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet nije utvrđena uzročna veza između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

U bolesnika liječenih rosuvastatinom opažena je hematurija, čija je učestalost mala prema podacima iz kliničkih ispitivanja.

Učinci na skeletne mišiće: U bolesnika koji su primali rosuvastatin u bilo kojoj dozi, a osobito u dozama > 20 mg, prijavljeni su učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i u rijetkim slučajevima rabdomioliza, s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega.

U bolesnika liječenih rosuvastatinom opaženo je povišenje razina CK-a povezano s dozom, koje je u većini slučajeva bilo blago, asimptomatsko i prolazno. Ako su razine CK-a povišene (> 5 x GGN), liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin opaženo je povišenje vrijednosti transaminaza povezano s dozom, koje je u većini slučajeva bilo blago, asimptomatsko i prolazno.

Kod primjene nekih statina prijavljene su sljedeće nuspojave:

- Spolna disfunkcija
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugoročne terapije (vidjeti dio 4.4)

Stopa prijavljivanja rabdomiolize te ozbiljnih bubrežnih i jetrenih događaja (prvenstveno povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza) veća je kod primjene doze od 40 mg.

Laboratorijske vrijednosti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene ezetimiba u monoterapiji incidencija klinički važnih povišenja vrijednosti serumskih transaminaza (ALT i/ili AST ≥ 3 x GGN, utvrđeno uzastopnim mjerenjima) bila je slična za ezetimib (0,5%) i placebo (0,3%). U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina incidencija takvih povišenja iznosila je 1,3% u bolesnika istodobno liječenih ezetimibom i statinom te 0,4% u onih koji su liječeni samo statinom. Ta su povišenja u načelu bila asimptomatska i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti transaminaza vratile bi se na početnu razinu nakon prekida terapije ili uz nastavak liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim je ispitivanjima vrijednost CPK > 10 x GGN prijavljena 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 istodobno liječenih ezetimibom i statinom u odnosu na 4 od 929 (0,4%) bolesnika koji su primali samo statin. U bolesnika liječenih ezetimibom nije zabilježena povećana incidencija miopatije ni rabdomiolize u odnosu na odgovarajuću kontrolnu skupinu (koja je primala placebo ili samo statin) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Refidoro u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.1).

Rosuvastatin:

Tijekom 52-tjednog kliničkog ispitivanja u djece i adolescenata, povišenja vrijednosti kreatin kinaze > 10 x GGN i mišićni simptomi nakon tjelovježbe ili pojačane fizičke aktivnosti opažena su češće u usporedbi s odraslim bolesnicima. U svakom je drugom smislu sigurnosni profil rosuvastatina u djece i adolescenata bio sličan onome opaženome kod odraslih.

Ezetimib:

U ispitivanju koje je obuhvatilo pedijatrijske bolesnike (u dobi od 6 do 10 godina) koji su imali heterozigotnu obiteljsku ili poligensku hiperkolesterolemiju (n = 138) opaženo je povišenje vrijednosti ALT-a i/ili AST-a (≥ 3 x GGN, utvrđeno uzastopnim mjerenjima) u 1,1% (1 bolesnik) bolesnika liječenih ezetimibom u odnosu na 0% onih koji su primali placebo. Nisu opažena povišenja vrijednosti CPK-a (≥ 10 x GGN). Nije prijavljen nijedan slučaj miopatije.

U drugom ispitivanju koje je obuhvatilo adolescente (u dobi od 10 do 17 godina) koji su imali heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju (n = 248), opaženo je povišenje vrijednosti ALT-a i/ili AST-a ($\geq 3 \times$ GGN, utvrđeno uzastopnim mjerenjima) u 3% (4 bolesnika) bolesnika liječenih kombinacijom ezetimiba i simvastatina u odnosu na 2% (2 bolesnika) onih koji su primali simvastatin u monoterapiji. Stopa povišenja vrijednosti CPK-a ($\geq 10 \times$ GGN) u tim je skupinama iznosila 2% (2 bolesnika liječenih kombinacijom ezetimiba i simvastatina) odnosno 0% bolesnika koji su primali simvastatin u monoterapiji. Nije prijavljen nijedan slučaj miopatije. Navedena 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je uvesti simptomatsko liječenje i potporne mjere.

Ezetimib

Klinička ispitivanja u kojima se ezetimib primjenjivao u dozi od 50 mg na dan tijekom 14 dana u 15 zdravih ispitanika, odnosno u dozi od 40 mg na dan tijekom 56 dana u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom pokazala su da se ezetimib u načelu dobro podnosi. U životinja nije opažena toksičnost nakon primjene jedne peroralne doze ezetimiba od 5000 mg/kg u štakora i miševa odnosno doze od 3000 mg/kg u pasa.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom: većina slučajeva nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljeni štetni događaji nisu bili ozbiljni.

Rosuvastatin

Potrebno je pratiti jetrenu funkciju i razine CK-a. Hemodijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju vrijednosti lipida u krvi, inhibitori reduktaze HMG-CoA u kombinaciji s drugim lijekovima koji mijenjaju vrijednosti lipida, rosuvastatin i ezetimib
ATK oznaka: C10BA06

Mehanizam djelovanja

Refidoro sadrži ezetimib i rosuvastatin, dva hipolipemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Refidoro snižava povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, apolipoproteina B (Apo B), triglicerida (TG) i ne-HDL-kolesterola te povisuje vrijednosti HDL-kolesterola dvojnomo inhibicijom apsorpcije i sinteze kolesterola.

Rosuvastatin

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivan i kompetitivan inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, koji je prekursor kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje vrijednosti kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj receptora za LDL na površini jetrenih stanica te tako povećava unos i razgradnju LDL-a. Osim toga, inhibira sintezu lipoproteina vrlo male gustoće (VLDL; engl. *very low density lipoprotein*) u jetri i tako smanjuje ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin snižava povišene vrijednosti LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida te povisuje vrijednosti HDL-kolesterola. Osim toga, snižava vrijednosti apolipoproteina B, ne-HDL-kolesterola, VLDL-kolesterola i VLDL-triglicerida te povisuje vrijednosti apolipoproteina A-I (vidjeti Tablicu 2). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-kolesterola/ HDL-kolesterola, ukupnog kolesterola/HDL-kolesterola, ne-HDL-kolesterola/ HDL-kolesterola te apolipoproteina B/apolipoproteina A-I.

Tablica 2: Ovisnost doze rosuvastatina i terapijskog učinka u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tipa IIa i IIb) (prilagodena srednja vrijednost postotne promjene od početne vrijednosti)

Doza	N	LDL-kolesterol	Ukupan-kolesterol	HDL-kolesterol	TG	Ne-HDL-kolesterol	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 se učinak postiže unutar tjedan dana od početka liječenja, dok se 90% maksimalnog odgovora na liječenje postiže nakon 2 tjedna. Maksimalan se odgovor obično postiže do 4. tjedna, a nakon toga se održava.

Ezetimib

Mehanizam djelovanja

Ezetimib spada u novu skupinu lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida u krvi, a djeluje tako da selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je peroralni lijek i ima mehanizam djelovanja po kojem se razlikuje od drugih skupina lijekova za snižavanje kolesterola (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], derivata fibrinske kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je nosač sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjene dopreme kolesterola iz crijeva do jetre; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri tako da ta dva različita mehanizma djelovanja zajedno ostvaruju komplementarni učinak na sniženje kolesterola. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola u crijevima za 54% u usporedbi s placebom.

Farmakodinamički učinci

Proveden je niz pretkliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [¹⁴C]-kolesterola, a da pritom nije utjecao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola i vitamina A i D topljivih u mastima.

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da su pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti izravno povezane s razinom ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola te obrnuto proporcionalne razini HDL-kolesterola. Primjena ezetimiba u kombinaciji sa statinom učinkovito smanjuje rizik od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

Kombinacija rosuvastatin-ezetimib

Klinička učinkovitost

U 6-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama (ACTE) ocjenjivale su se sigurnost i djelotvornost ezetimiba (10 mg) kao dodatka terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi naspram doze rosuvastatina koja se titrirala od 5 do 10 mg ili od 10 do 20 mg (n =440). Objedinjeni su podaci pokazali da je ezetimib kao dodatak stabilnoj dozi rosuvastatina od 5 mg ili 10 mg snizio vrijednosti LDL-kolesterola za 21%. S druge strane, udvostručenje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg snizilo je vrijednost LDL-kolesterola za 5,7% (razlika između skupina od 15,2%, p <0,001).

Pritom je kombinacija ezetimiba i rosuvastatina u dozi od 5 mg snizila vrijednost LDL-kolesterola više nego rosuvastatin u dozi od 10 mg (razlika 12,3%, p <0,001), dok je kombinacija ezetimiba i rosuvastatina u dozi od 10 mg snizila vrijednost LDL-kolesterola više nego rosuvastatin u dozi od 20 mg (razlika 17,5%, p <0,001).

Jedno randomizirano ispitivanje (EXPLORER) u trajanju od 6 tjedana osmišljeno je kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost rosuvastatina od 40 mg zasebno ili u kombinaciji s ezetimibom od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). Značajno više bolesnika koji su primali rosuvastatin/ezetimib nego sam rosuvastatin postiglo je cilj za ATP III LDL kolesterol (<100 mg/dl, 94,0% naspram 79,1%, p <0,001). Rosuvastatin 40 mg bio je učinkovit u poboljšanju profila aterogenih lipida u ovoj populaciji visokog rizika.

Randomizirano, otvoreno, 12-tjedno ispitivanje (GRAVITY) istraživalo je razinu smanjenja LDL-a u svakoj liječenoj skupini (rosuvastatin 10 mg i ezetimib 10 mg, rosuvastatin 20 mg/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib 10 mg, simvastatin 40/ezetimib10 mg, simvastatin 80/ezetimib 10 mg) (n=833). Primjenom niskih doza rosuvastatina u kombinaciji sa drugim hipolipemikom postignuto je sniženje vrijednosti LDL-a u odnosu na početnu vrijednost za 59,7%, što je značajnije u odnosu na sniženje od 55,2% (p<0,05) postignuto primjenom niskih doza simvastatina u kombinaciji s drugim hipolipemikom. Liječenje visokim dozama rosuvastatina u kombinaciji s drugim hipolipemikom smanjilo je LDL kolesterol za 63,5% u usporedbi sa smanjenjem od 57,4% s visokim dozama simvastatina također u kombinaciji s drugim hipolipemikom (p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Refidoro u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje povišenih vrijednosti kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kombinirana terapija rosuvastatina i ezetimiba

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba rezultirala je 1,2 puta povećanjem AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom. Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija, u smislu nuspojava, između rosuvastatina i ezetimiba.

Rosuvastatin

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

Distribucija: Rosuvastatin se u velikoj mjeri nakuplja u jetri, koja je primarno mjesto sinteze kolesterola i klirensa LDL-kolesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina vezuje se za proteine u plazmi, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija: Metabolizam rosuvastatina je ograničen (približno 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju na to da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citokromom P450. U njegovu metabolizmu sudjeluje prvenstveno izoenzim CYP2C9, a u manjoj mjeri i izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6. Glavni utvrđeni metaboliti su N-desmetil i lakton. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibicijskog djelovanja na HMG-CoA reduktazu u cirkulaciji.

Eliminacija: Približno 90% primijenjene doze rosuvastatina izlučuje se putem fecesa u nepromijenjenom obliku (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), dok se ostatak izlučuje putem mokraće. Približno 5% lijeka izlučuje se putem mokraće u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi približno 19 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se kod primjene većih doza. Geometrijska srednja vrijednost klirensa iz plazme iznosi približno 50 litara na sat (koeficijent varijacije: 21,7%).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, prilikom unosa rosuvastatina u jetru sudjeluje membranski prijenosnik OATP-C. Taj je prijenosnik važan za eliminaciju rosuvastatina iz jetre.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nisu opažene promjene u farmakokinetičkim parametrima nakon primjene višestrukih dnevnih doza.

Posebne populacije

Dob i spol: Nije opažen klinički značajan učinak dobi ili spola na farmakokinetiku rosuvastatina u odraslih. Čini se da je izloženost u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom slična ili niža od one u odraslih bolesnika s dislipidemijom (vidjeti dolje “Pedijatrijska populacija”).

Rasa: U farmakokinetičkim ispitivanjima utvrđeno je približno dvostruko povećanje medijana AUC-a i C_{max} u ispitanika azijskog porijekla (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejaca) u usporedbi s bijelcima. U Indijaca je zabilježeno povećanje medijana AUC-a i C_{max} za približno 1,3 puta. Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Oštećenje funkcije bubrega: U ispitivanju koje je obuhvatilo ispitanike s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije, blaga do umjerena bubrežna bolest nije utjecala na koncentraciju rosuvastatina ni N-desmetil metabolita u plazmi. U ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($CrCl < 30$ ml/min) zabilježeno je trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u plazmi u odnosu na zdrave dobrovoljce. Plazmatska koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže bila je približno 50% veća u ispitanika na hemodijalizi nego u zdravih dobrovoljaca.

Oštećenje funkcije jetre: U ispitivanju koje je obuhvatilo ispitanike s različitim stupnjevima oštećenja jetrene funkcije nije bilo dokaza povećane izloženosti rosuvastatinu u ispitanika koji su imali Child-Pugh rezultat ≤ 7 . Međutim, u dva ispitanika s Child-Pugh rezultatima 8 i 9 zabilježeno je barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s nižim Child-Pugh rezultatima. Nema iskustva s primjenom lijeka u ispitanika s Child-Pugh rezultatom većim od 9.

Genski polimorfizmi: Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, ovisi o prijenosnim proteinima OATP1B1 i BCRP. U bolesnika s polimorfizmima gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Polimorfizmi SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženošću (AUC) rosuvastatinu u odnosu na polimorfizme SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC. Ta se genotipizacija ne provodi rutinski u kliničkoj praksi, no bolesnicima za koje se zna da imaju navedene polimorfizme preporučuje se niža dnevna doza lijeka Refidoro.

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

Ezetimib

Apsorpcija: Nakon peroralne primjene ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib glukuronid). Srednja vrijednost maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) ezetimib glukuronida postiže se unutar 1 - 2 sata, a ezetimiba unutar 4 - 12 sati. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se utvrditi jer je taj spoj gotovo netopljiv u vodenim medijima te se zbog toga ne može primjeniti parenteralno. Istodobna primjena hrane (punomasnog ili nemasnog obroka) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija: Na proteine u ljudskoj plazmi veže se 99,7% ezetimiba te 88 - 92% ezetimib glukuronida.

Biotransformacija: Ezetimib se prvenstveno metabolizira glukuronidacijom u tankom crijevu i jetri (reakcija II. faze) te se potom izlučuje kroz žuč. U svih je ispitivanih vrsta opažen minimalan oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Od ukupne koncentracije lijeka u plazmi približno 10 - 20% se odnosi na ezetimib i 80 - 90% na ezetimib glukuronid. I ezetimib i ezetimib glukuronid 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 20 mg ^{14}C -ezetimiba u ljudi, ukupni je ezetimib činio približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tijekom razdoblja od 10 dana približno 78% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a približno 11% u mokraći. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi bila je nemjerljiva.

Posebne populacije

Dob i spol: Plazmatska koncentracija ukupnoga ezetimiba približno je dvostruko veća u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih osoba (18 - 45 godina). Sniženje vrijednosti LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su u starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu u starijih osoba. Plazmatske koncentracije ukupnog ezetimiba nešto su veće (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Sniženje vrijednosti LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su u muškaraca i žena liječenih ezetimibom. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol.

Oštećenje funkcije bubrega: Nakon primjene jedne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću ($n = 8$; srednja vrijednost klirensa kreatinina $[CrCl] \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), srednja vrijednost AUC-a ukupnog ezetimiba povećala se približno 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike ($n =$

9). Taj se rezultat ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

U istom je ispitivanju u jednoga bolesnika (koji je imao presađen bubreg i primao veći broj lijekova, uključujući ciklosporin) zabilježena 12 puta veća izloženost ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre: Nakon primjene jedne doze ezetimiba od 10 mg srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib povećala se približno 1,7 puta u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat 5 ili 6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju u trajanju od 14 dana primjene višestrukih doza (10 mg na dan) u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat 7 - 9), srednja vrijednost AUC-a ukupnoga ezetimiba 1. i 14. dana bila je približno 4 puta veća nego u zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Budući da nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh rezultat > 9), primjena lijeka Refidoro u tih se bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba slična je kod djece u dobi od ≥ 6 godina i odraslih. Nisu dostupni podaci o primjeni u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 6 godina. Kliničko iskustvo u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika obuhvaća bolesnike s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina opaženi toksični učinci u načelu su bili oni koji se obično povezuju s primjenom statina. Neki od tih toksičnih učinaka bili su izraženiji nego kod liječenja samo statinom. To se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama koje se javljaju kod istodobne terapije. Takve interakcije nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima.

U štakora je miopatija zabilježena tek nakon izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijske doze za ljude (približno 20 puta veći AUC statina i 500 - 2000 puta veći AUC aktivnih metabolita).

U nizu testova *in vivo* i *in vitro* ezetimib primijenjen samostalno ili istodobno sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Dugoročna ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bila su negativna.

Istodobna primjena ezetimiba i statina nije imala teratogenih učinaka u štakora. U skotnih je ženki kunića opažen malen broj deformacija skeleta (spojeni prsni i repni kralješci, smanjen broj repnih kralježaka).

Rosuvastatin: Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Specifični testovi za učinke na hERG nisu se ocjenjivali. Nuspojave koje nisu opažene u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti bile su sljedeće: U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažene su histopatološke promjene u jetri miševa i štakora, vjerojatno uzrokovane farmakološkim djelovanjem rosuvastatina, a u manjoj mjeri primijećeni su i učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Osim toga, opaženi su toksični učinci na testise u majmuna i pasa kod primjene većih doza. U štakora je primijećena reproduktivna toksičnost u smislu manje veličine legla te manje tjelesne težine i preživljenja mladunaca kod primjene doza toksičnih za majku kojima se postizala sistemska izloženost nekoliko puta veća od terapijske izloženosti.

Ezetimib: U ispitivanjima kronične toksičnosti ezetimiba provedenima na životinjama nisu utvrđeni ciljni organi za toksične učinke. U pasa koji su tijekom četiri tjedna primali ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg na dan) koncentracija kolesterola u žuči u žučnom mjehuru povećala se 2,5 - 3,5 puta. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju na psima koji su primali doze do 300 mg/kg na dan nije opažena povećana

incidencija kolelitijaze ni drugih poremećaja jetre i žuči. Nije poznat značaj tih podataka za ljude. Ne može se isključiti litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba.

Ezetimib nije imao utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, niti je utvrđeno da je teratogen u štakora i kunića, niti je utjecao na prenatalni i postnatalni razvoj. Ezetimib je prošao placentnu barijeru u gravidnih štakora i kunića koji su primili višestruke doze od 1000 mg/kg/dan. Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom rezultirala je embrioletalnim učincima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

karmelozanatrij, umrežena (E468)

povidon

natrijev laurilsulfat (E487)

celuloza, mikrokristalična 102

hipromeloza 2910 (E464)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tableta

Refidoro 5 mg/10 mg - Opadry Yellow 02F220026 koji se sastoji od:

hipromeloza 2910 (E464)

makrogol 4000 (E1521)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

talk (E553b)

željezov oksid, crveni (E172)

Refidoro 10 mg/10 mg - Opadry Beige 02F270003 koji se sastoji od:

hipromeloza 2910 (E464)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

makrogol 4000 (E1521)

talk (E553b)

Refidoro 20 mg/10 mg - VIVACOAT PC2P308 koji se sastoji od:

hipromeloza 6 (E464)

titanijev dioksid (E171)

talk (E553b)

makrogol 4000 (E1521)

željezov oksid, žuti (E172)

Refidoro 40 mg/10 mg - Opadry White OYL28900 koji se sastoji od:

laktoza hidrat

hipromeloza 2910 (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000 (E1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva nikakve posebne uvijete čuvanja.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al blisteri, u kutiji.

Pakiranja od 30 filmom obloženih tableta.

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

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

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

Refidoro 5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-135500128
Refidoro 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-774101294
Refidoro 20 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-991226696
Refidoro 40 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-633807606

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. prosinac 2022. /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. 08. 2023.