

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ROZOR 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

ROZOR 20 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ROZOR 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku kalcija) i 10 mg ezetimiba.

ROZOR 20 mg/10 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku kalcija) i 10 mg ezetimiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ROZOR 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: Ružičasta, okrugla, filmom obložena tableta promjera 10,1 mm s utisnutim slovima „AL“ na jednoj strani.

ROZOR 20 mg/10 mg filmom obložene tablete: Ružičasta, okrugla, filmom obložena tableta promjera 10,7 mm bez ikakvih oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Bolesnik se mora pridržavati odgovarajuće dijete za snižavanje lipida te mora nastaviti s dijetom tijekom liječenja ROZOROM.

ROZOR se može primjenjivati u rasponu doze od 10/10 mg do 20/10 mg. Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta na dan u propisanoj dozi uz obrok ili neovisno o obroku.

ROZOR nije prikladan za početak terapije. Početak liječenja provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Liječenje se mora individualizirati prema ciljnim razinama lipida, preporučenom cilju terapije i reakciji bolesnika. Prilagođavanje doze moguće je nakon 4 tjedna ako je potrebno.

ROZOR 10 mg/10 mg nije prikladan za liječenje bolesnika kojima je potrebna doza rosuvastatina od 20 mg.

ROZOR se mora uzeti ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

Pedijatrijska populacija

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

Starije osobe

Bolesnicima iznad 70 godina preporučuje se započeti liječenje s početnom dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Doziranje u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago narušenom bubrežnom funkcijom.

U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Prilagodba doze nije nužna u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 – 6).

Liječenje ROZOROM ne preporučuje se u bolesnika s umjerenom (Child-Pugh skor 7 – 9) ili teško (Child-Pugh skor > 9) narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

ROZOR je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg. Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

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.

Doziranje u bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg (vidjeti dio 4.4). Fiksna kombinacija lijekova nije prikladna za početak terapije. Početak liječenja provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova i nakon podešavanja odgovarajuće doze može se započeti s primjenom fiksne kombinacije lijekova u odgovarajućoj jačini.

Istodobno primijenjeni lijekovi

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

Kad god je to moguće, mora se razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid terapije ROZOROM. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s ROZOROM neizbježna, moraju se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobnog liječenja kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

ROZOR se mora uzimati jednom na dan u isto vrijeme uz obrok ili neovisno o obroku.

Filmom obloženu tabletu se mora progutati cijelu uz čašu vode.

4.3 Kontraindikacije

ROZOR je kontraindiciran

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatne tvari (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjivo, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti (vidjeti dio 4.4)
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere (vidjeti dio 4.6)
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) (vidjeti dio 5.2)
- u bolesnika s miopatijom (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a poglavito dozom višom od 20 mg.

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

Međutim, slučajevi rabdomiolize prijavljeni su vrlo rijetko kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko kod dodavanja ezetimiba drugim lijekovima za koje se zna da su povezane s povećanim rizikom od rabdomiolize. Ako se posumnja na miopatiju na temelju mišićnih simptoma ili se ona potvrdi razinom kreatin kinaze, odmah se mora prekinuti liječenje ezetimibom, statinima i svim lijekovima koje su povezane s povećanim rizikom od rabdomiolize, a koje bolesnik uzima istodobno. Sve bolesnike koji započinju liječenje se mora uputiti da odmah prijave bilo kakvu neobjašnjivu bol u mišićima, osjetljivost mišića ili slabost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

Učinci na jetrenu funkciju

U kontroliranim ispitivanjima u bolesnika koji primaju ezetimib istodobno sa statinom zabilježene su uzastopno povišene transaminaze ($\geq 3\times$ iznad gornje granice normalne vrijednosti).

Preporučuje se učiniti pretrage jetrene funkcije 3 mjeseca nakon početka liječenja rosuvastatinom.

Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom moraju liječiti osnovnu bolest prije terapije ROZOROM.

ROZOR se ne preporučuje bolesnicima s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre jer nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2.).

Bolest jetre i alkohol

ROZOR s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre.

Učinci na bubrege

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, 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).

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne smije određivati nakon napornoga vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane prilikom početnog određivanja vrijednosti (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje se mora ponoviti unutar 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

ROZOR, kao i ostale inhibitore reduktaze HMG-CoA, se mora propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- anamneza mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja vrijednosti u plazmi (vidjeti dio 5.2)
- istodobna uporaba fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane prilikom početnog određivanja vrijednosti (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se ne smije započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike se mora uputiti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U tih se bolesnika moraju odrediti vrijednosti kreatin kinaza. Terapija se mora prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze 5 puta niža u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze u asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija klinički je karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te porastom kreatin kinaze u serumu, 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 neku drugu terapiju. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se kombinacija ROZORA i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni ROZORA i fibrata se mora pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija.

ROZOR 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 nekontroliraniepileptički napadaji).

Fusidatna kiselina

ROZOR se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih je sistemska primjena fusidatne kiseline nužna, liječenje statinima se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima (vidjeti dio 4.5). Bolesniku se mora savjetovati da se odmah obrati liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića.

Terapiju statinima može se ponovno započeti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, kada je potrebno produljeno liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom ROZORA i fusidatne kiseline mora se razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonaviro. Mora se razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom ROZORA 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 bez prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2 i 4.5).

Fibrati

Sigurnost primjene i djelotvornost ezetimiba s fibratima nisu ustanovljene.

Ako se posumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju ROZOR i fenofibrat, indiciraju se pretrage žučnog mjehura, a terapiju se mora prekinuti (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ako se ROZOR dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, mora se pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR; engl. *International Normalised Ratio*) na odgovarajući način (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin

Vidjeti dio 4.3 i 4.5.

Rasa

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

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Bolest se može simptomima koji uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti terapiju 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 proizvesti razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan smanjenjem krvožilnog rizika sa statinima i stoga ne smije biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) se mora nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama. U ispitivanju JUPITER učestalost prijave dijabetes melitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ROZORA u djece mlađe od 18 godina još nije ustanovljena, stoga se njegova primjena ne preporučuje za tu dobnu skupinu.

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 ROZOROM treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Pomoćne tvari:

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 liječenja s ciklosporinom i rosuvastatinom, vrijednosti AUC-a rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Istodobna primjena ROZORA s ciklosporinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). U ispitivanju osam bolesnika nakon presađivanja bubrega s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min, koji su bili na stabilnoj dozi ciklosporina, jednokratna primjena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) srednje vrijednosti AUC-a za ukupni ezetimib u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja koja je primala samo ezetimib (n = 17). U drugom ispitivanju bolesnik s presađenim bubregom i teško bubrežnom insuficijencijom, koji je primao ciklosporin i niz drugih lijekova, imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s kontrolnim ispitanicima koji su istovremeno dobivali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju dvanaest zdravih ispitanika tijekom dva razdoblja dnevna primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana s jednom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC-a ciklosporina od 15% (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u usporedbi s jednom dozom samog ciklosporina 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 izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu u dijelu 4.5). 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 ispitanika 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 dio 4.2, 4.4 i Tablicu u dijelu 4.5). Kombinacija nije prikladna za početnu terapiju.

Liječenje bi trebalo početi ili dozu prilagoditi prema potrebi isključivo s pojedinačnim komponentama, a nakon određivanja odgovarajućih doza može se prijeći na kombinaciju fiksne doze odgovarajuće jakosti.

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

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Istodobnom primjenom gemfibrozila umjereno su povećane koncentracije ukupnog ezetimiba (otprilike 1,7 puta).

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija rosuvastatina i fenofibrata, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Istodobnom primjenom fenofibrata umjereno su povećane koncentracije ukupnog ezetimiba (otprilike 1,5 puta).

Fenofibrat i ostali fibrati povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija.

U bolesnika koji primaju fenofibrat i ezetimib liječnici moraju imati na umu mogući rizik od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dio 4.4 i 4.8). Ako se posumnja na kolelitijazu u bolesnika koji primaju ezetimib i fenofibrat, indiciraju se pretrage žučnog mjehura, a terapiju se mora prekinuti (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena ezetimiba s drugim fibratima nije ispitana. Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč što dovodi do kolelitijaze. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad povisio kolesterol u žuči žučnog mjehura, ali ne kod svih vrsta (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik od nastanka kamenca povezan s terapijskom primjenom ezetimiba.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan pri istodobnoj primjeni sistemske fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (je li farmakodinamička ili farmakokinetička, ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju. Ako je liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom nužno, liječenje rosuvastatinom mora se prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti i dio 4.4.

Druge interakcije

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je učinak bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Nije utvrđena klinička važnost tog povećanja.

Istodobnom primjenom s antacidom smanjena je stopa apsorpcije ezetimiba, ali bez učinka na bioraspoloživost ezetimiba. Ova smanjena stopa apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem AUC_{0-4} i 30%-tnim smanjivanjem vrijednosti C_{max} rosuvastatina. Tu 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 relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijek. Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija između ezetimiba i lijekova koje metaboliziraju citokromi 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 titiranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a. Istodobna primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme u ispitivanju na dvanaest zdravih muškaraca. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi povećanja međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u

bolesnika koji su uz ezetimib primali i varfarin ili fluindion. Ako se ROZOR dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulantu ili fluindionu, mora se pratiti INR na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Peroralni kontraceptivi i hormonska nadomjesna terapija (HRT; engl. *Hormone Replacement Therapy*): Istodobna primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC-a etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi se mora uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za ispitanice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsku nadomjesnu terapiju, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Klinička ispitivanja interakcije pokazala su da ezetimib nema učinka na farmakokinetiku peroralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonorgestrel).

Kolestiramin: Istodobnom primjenom kolestiramina smanjena je srednja vrijednost područja ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Inkrementalno smanjenje LDL-kolesterola uslijed dodavanja ezetimiba kolestiraminu može se ublažiti tom interakcijom (vidjeti dio 4.2).

Statini: Ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija pri istodobnoj primjeni ezetimiba s atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom ili rosuvastatinom.

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima, istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize.

Drugi lijekovi: Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuje se klinički značajna interakcija rosuvastatina i digoksina.

U kliničkim ispitivanjima interakcije tijekom istodobne primjene ezetimib nije imao učinka na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin nema učinka na bioraspoloživost ezetimiba kada se primjenjuju istodobno.

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

Kada se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće.

Maksimalnu dnevnu dozu se mora 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).

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

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir, 150 mg OD, 7 dana	10 mg, jedna doza	2,8 puta ↑
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Ombitasvir 25 mg / paritaprevir 150 mg / Ritonavir 100 mg OD / dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg / elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 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 ↑
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, jedna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg OD, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, jedna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, jedna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, jedna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin, 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓
Regorafenib 160 mg OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑

* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samostalno.

Porast je prikazan kao „↑“, bez promjene kao „↔“, sniženje kao „↓“

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

OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

ROZOR 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. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ROZORA, liječenje se mora odmah prekinuti.

Ezetimib:

Nema kliničkih podataka o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće.

Ispitivanja primjene ezetimiba na životinjama u monoterapiji ne pokazuju direktne ili indirektne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

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

Ezetimib:

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

Plodnost

Nema kliničkih podataka o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ROZOR ne utječe ili zanemarivo utječe 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 na strojevima. Ipak, pri upravljanju vozilom ili strojem mora se uzeti u obzir da se tijekom ovog liječenja može javiti omaglica.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom u pravilu su blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima manje od 4 % bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se izistraživanja zbog nuspojava.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 tjedana ezetimib je primjenjivan jednom na dan u dozi od 10 mg na 2396 bolesnika, u kombinaciji sa statinom na 11 308 bolesnika ili u kombinaciji s fenofibratom na 185 bolesnika. Nuspojave su obično bile blage i prolazne. Ukupna incidencija nuspojava slična je kod ezetimiba i placeba. Slično tome, stopa prekida primjene zbog nuspojava usporediva je kod ezetimiba i placeba.

Prema dostupnim podacima, 1200 bolesnika uzimalo je kombinaciju rosuvastatina i ezetimiba u kliničkim ispitivanjima. Kao što je objavljeno u dostupnoj literaturi, najčešće nuspojave povezane s liječenjem kombinacijom rosuvastatina i ezetimiba u bolesnika s hiperkolesterolemijom su povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, gastrointestinalni problemi i bol u mišićima. To 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).

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 ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	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	dijabetes melitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit ³			
Psihijatrijski poremećaji					depresija ^{2,5}
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja ^{2,4} , omaglica ²	parestezija ⁴		polineuropatija ² , gubitak pamćenja ²	periferna neuropatija ² , poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , omaglica ⁵ ; parestezija ⁵
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 , vjetrovi ³	dispepsija ³ ; gastroezofagealna refluksna bolest ³ ; mučnina ³ suha usta ⁴ ; gastritis	pankreatitis ²		proljevanje 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-Johnsonov 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 ; grčevi u mišićima ³ ; bol u vratu ³ ; bol u leđima ⁴ ; mišićna slabost ⁴ ; bol u ekstremitetima ⁴	miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ² , sindrom nalik lupusu, ruptura mišića	artralgija ²	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom ² , artralgija ⁵ , mialgija ⁵ ; miopatija/rabdomioliza ⁵ (vidjeti dio 4.4)

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
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	Povišeni ALT i/ili AST ⁴	Povišeni ALT i/ili AST ³ ; povišeni CPK u krvi ³ ; povišena gama-glutamil transferaza ³ ; poremećeni testovi jetrene funkcije 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 anamnezi) – za rosuvastatin.

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

³ Ezetimib u monoterapiji. Nuspojave su primijećene u bolesnika liječenih ezetimibom (N = 2396) i s većom incidencijom nego kod placeba (N = 1159)

⁴ Ezetimib koji se primjenjuje istodobno sa statinom. Nuspojave su primijećene u bolesnika liječenih ezetimibom i statinom (N = 11 308) i s većom incidencijom nego kod primjene samog statina (N = 9361).

⁵ Dodatne nuspojave ezetimiba prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Budući da su te nuspojave utvrđene prema spontanim prijavama, njihova stvarna učestalost nije poznata i ne može se procijeniti.

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

Učinci na funkciju bubrega: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika liječenih 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% 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 terapije. 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 pri primjeni rosuvastatina 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 vrijednosti kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se vrijednosti kreatin kinaze povećaju više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetrenu funkciju: 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.

Sljedeće nuspojave prijavljene su pri liječenju pojedinim statinima:

- Poremećaji seksualne funkcije
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4)

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

Laboratorijske vrijednosti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije klinički važna povišenja serumskih transaminaza (ALT i/ili AST $\geq 3 \times$ ULN, uzastopno) bila su slična kod ezetimiba (0,5%) i placebo (0,3%). U ispitivanjima istodobne primjene incidencija je iznosila 1,3% u bolesnika liječenih ezetimibom u kombinaciji sa istodobno primjenjenim statinom i 0,4% u bolesnika liječenih samo statinom. Ta su povišenja obično bila asimptomatska, bez povezanosti s kolestazom, a vraćena su na početne vrijednosti nakon prekida terapije ili nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima CPK $> 10 \times$ ULN prijavljen je za 4 od 1674 (0,2%) bolesnika koji su uzimali samo ezetimib u usporedbi s 1 od 786 (0,1%) bolesnika na placebo, te za 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su uzimali ezetimib i statin u usporedbi s 4 od 929 (0,4%) bolesnika koji su uzimali samo statin. Nije bilo slučajeva miopatije ili rabdomiolize povezane s ezetimibom u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili samo statin) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ROZORA u djece mlađe od 18 godina još nije dokazana (vidjeti dio 5.1).

Rosuvastatin:

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima tijekom 52 tjedna češće su primijećena povećanja kreatin kinaze $> 10 \times$ iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s odraslima. U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina u djece i adolescenata sličan je sigurnosnom profilu u odraslih.

Ezetimib:

Pedijatrijski bolesnici (od 6 do 17 godina)

U ispitivanju pedijatrijskih bolesnika (od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili neobiteljskom hiperkolesterolemijom (n = 138) primijećena su povišenja ALT i/ili AST ($\geq 3 \times$ ULN, uzastopno) kod 1,1% (1 bolesnik) bolesnika liječenih ezetimibom u usporedbi s 0% u placebo skupini. Nije bilo povišenja CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Nisu prijavljeni slučajevi miopatije.

U zasebnom ispitivanju adolescentskih bolesnika (u dobi od 10 do 17 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (n = 248) primijećena su povišenja ALT i/ili AST ($\geq 3 \times$ ULN, uzastopno) kod 3% (4 bolesnika) bolesnika liječenih ezetimibom/simvastatinom u usporedbi s 2% (2 bolesnika) u skupini liječenoj samo simvastatinom; te su brojke iznosile 2% (2 bolesnika), odnosno 0% za povišenje vrijednosti CPK ($\geq 10 \times$ ULN). Nisu prijavljeni slučajevi miopatije. Ova ispitivanja nisu bila pogodna za usporedbu rijetkih nuspojava lijeka.

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 za ovaj lijek putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U objavljenoj literaturi nema podataka o predoziranju rosuvastatinom.

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja rosuvastatinom.

U kliničkim ispitivanjima 15 je zdravih ispitanika općenito dobro podnosilo primjenu ezetimiba u dozi od 50 mg na dan do 14 dana, kao i 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom u dozi od 40 mg na dan do 56 dana. Kod životinja nije primijećena toksičnost nakon jedne peroralne doze ezetimiba od 5000 mg/kg kod štakora i miševa te 3000 mg/kg kod pasa.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom, no većina nije bila povezana s nuspojavama. Prijavljene nuspojave nisu bile teške.

U slučaju predoziranja moraju se provesti simptomatske i potporne mjere. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide; inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim pripravcima koji modificiraju lipide

ATK oznaka: C10BA06

Rosuvastatin

Mehanizam djelovanja

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 unos i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje također ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Odgovor na liječenje u odnosu na dozu u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja vrijednost promjena od početne vrijednosti u postocima)

Doza	N	LDL-C	Ukupni-C	HDL-C	TG	neHDL-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 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, sekvestranata žučne kiseline [smole], 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.

Ezetimib se veže na četkastoj membrani tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru, dok 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 usporedbi s placeboom inhibirao intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%.

Proveden je niz pretkliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [¹⁴C]-kolesterola bez učinka na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola, ili u masti topivih vitamina A i D.

Epidemiološkim ispitivanjima utvrđeno je da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet upravo proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-kolesterola. Primjena ezetimiba sa statinom učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolesti srca i koji u anamnezi imaju akutni koronarni sindrom.

Istodobna primjena rosuvastatina i ezetimiba

Klinička djelotvornost

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama u trajanju od 6 tjedana procjenjivala se sigurnost i djelotvornost ezetimiba (10 mg) dodanog stabilnoj terapiji rosuvastatinom u usporedbi s povećanjem doze rosuvastatina s 5 na 10 mg ili s 10 na 20 mg (n = 440). Prikupljeni podaci pokazali su da je ezetimib dodan stabilnom rosuvastatinu u dozi od 5 mg ili 10 mg smanjio LDL-kolesterol za 21%. Nasuprot tome, udvostručenje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg smanjilo je LDL-kolesterol za 5,7% (razlika među skupinama od 15,2%, p < 0,001). Pojedinačno, ezetimib i rosuvastatin u dozi od 5 mg snizili su LDL-kolesterol više nego rosuvastatin u dozi od 10 mg (razlika 12,3%, p < 0,001), dok su ezetimib i rosuvastatin u dozi od 10 mg snizili LDL-kolesterol više nego rosuvastatin u dozi od 20 mg (razlika 17,5%, p < 0,001).

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana osmišljeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina u dozi od 40 mg samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom u dozi od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n = 469). Znatno je više bolesnika ostvarilo svoje ciljne vrijednosti ATP III LDL-kolesterola (< 100 mg/dl, 94,0% nasuprot 79,1%, p < 0,001) kod primjene rosuvastatina/ezetimiba nego kod primjene samog rosuvastatina. Doza rosuvastatina od 40 mg poboljšala je aterogeni profil lipida u ove visokorizične populacije.

Randomiziranim otvorenim ispitivanjem u trajanju od 12 tjedana ispitana je razina smanjenja LDL-a u svakoj liječenoj skupini (rosuvastatin 10 mg + ezetimibe 10 mg, rosuvastatin 20 mg / ezetimibe 10 mg, simvastatin 40 / ezetimibe 10 mg, simvastatin 80 / ezetimibe 10 mg). Smanjenje od početne vrijednosti s kombinacijama niske doze rosuvastatina iznosilo je 59,7%, značajno više nego kod kombinacija niske doze simvastatina, 55,2% (p < 0,05). Liječenje kombinacijom visoke doze rosuvastatina smanjilo je LDL-kolesterol za 63,5% u usporedbi sa smanjenjem od 57,4% kod primjene kombinacije visoke doze simvastatina (p < 0,001).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kombinirana terapija rosuvastatinom i ezetimibom

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba 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 ljudskim 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-desmetil i metaboliti laktona. Metabolit N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se laktone 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 neapsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi približno 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijska srednja vrijednost klirensa iz plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%).

Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za unos 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: U odraslih osoba dob ili spol nemaju klinički značajan učinak 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).

Rasa: Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC-a i C_{max} rosuvastatina u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju povećanje medijana AUC-a i C_{max} od približno 1,3 puta. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Bubrežna insuficijencija: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u

stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim ispitanicima.

Jetrena insuficijencija: 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-Poughovoj klasifikaciji. No dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji.

Nema iskustva s osobama koje imaju 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 izloženošću 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 ROZORA.

Pedijatrijska populacija:

Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 do 17 ili 6 do 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). Srednje vrijednosti maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se unutar 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se utvrditi jer je spoj gotovo netopiv u vodenim medijima prikladnim za injekciju.

Istodobna primjena hrane (bogata mastima ili bezmasna) nije pokazala učinak na peroralnu bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib se može primjenjivati s hranom ili bez hrane.

Distribucija: Ezetimib i ezetimib-glukuronid vežu se na proteine ljudske plazme u postotcima od 99,7%, odnosno od 88 do 92%.

Biotransformacija: Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija faze II) te se potom izlučuje putem žuči. U svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid najvažniji su derivati lijeka otkriveni u plazmi. Ezetimib čini približno 10 do 20%, a ezetimib-glukuronid 80 do 90% ukupnog lijeka u plazmi. 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 ^{14}C -ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. U razdoblju od 10 dana približno 78% primijenjene radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a približno 11% u urinu. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi nije se mogla izmjeriti.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol: Koncentracije u plazmi za ukupni ezetimib otprilike su 2 puta više u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih osoba (18 do 45 godina). Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su u starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom. Stoga prilagodba doze u starijih osoba nije potrebna. Koncentracije u plazmi za ukupni ezetimib nešto su više (otprilike 20%) u žena nego u muškaraca.

Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su u muškaraca i žena liječenih ezetimibom. Stoga prilagodba doze prema spolu nije potrebna.

Bubrežna insuficijencija: Nakon jedne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolesti bubrega (n = 8; srednji klirens kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost AUC za ukupni ezetimib je porasla za otprilike 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n = 9). Taj rezultat ne smatra se klinički značajnim. Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Jedan naknadno uključeni bolesnik u ovom ispitivanju (nakon presađivanja bubrega i na različitim lijekovima, uključujući ciklosporin) imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Jetrena insuficijencija: Nakon jedne doze ezetimiba od 10 mg srednja vrijednost AUC za ukupni ezetimib porasla je za približno 1,7 puta u bolesnika s blagom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh skor 5 ili 6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju na bolesnicima s umjereno narušenom funkcijom jetre (Child-Pugh stupanj 7 do 9) koji su 14 dana primali nekoliko doza srednji je AUC za ukupni ezetimib porastao otprilike 4 puta prvi dan i četrnaesti dan u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Prilagodba doze nije nužna u bolesnika s blago narušenom funkcijom jetre. ROZOR se ne preporučuje bolesnicima s umjereno ili teško narušenom funkcijom jetre (Child-Pugh stupanj > 9) jer nisu poznati učinci povećane izloženosti ezetimibu u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika ezetimiba slična je u djece u dobi od 6 godina ili starije i odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo s pedijatrijskim i adolescentskim bolesnicima uključuje bolesnike s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HoFH), heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom (HeFH) ili sitosterolemijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina primijećeni toksični učinci bili su tipični učinci koji se povezuju sa statinima. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženiji od onih primijećenih tijekom liječenja samim statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama istodobno primjenjene terapije. Takvih interakcija nije bilo u kliničkim ispitivanjima. Slučajevi miopatije zabilježeni su kod štakora samo nakon njihova izlaganja dozama koje su nekoliko puta veće od doza primijenjenih u liječenju ljudi (približno 20 puta veća razina AUC-a za statine i 500 do 2000 puta veća razina AUC-a za aktivne metabolite).

U nizu testova *in vivo* i *in vitro* ezetimib nije pokazao genotoksični potencijal, samostalno ili istodobno primijenjen sa statinima. Ispitivanje dugoročne kancerogenosti ezetimiba dalo je negativne rezultate. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod štakora. Kod skotnih kunića primijećen je mali broj skeletalnih deformacija (spojeni prsni i repni kralješci, smanjeni broj repnih kralježaka).

Rosuvastatin: Pretklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Nuspojave koje nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećene na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti bile su sljedeće: 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 bila je očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib: Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama pokazala su da nema toksičnih učinaka na ciljne organe. Kod pasa koji su četiri tjedna liječeni ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg na dan) koncentracija kolesterola u cističnoj žuči povećana je 2,5 do 3,5 puta. Međutim, tijekom jednogodišnjeg ispitivanja na psima koji su dobivali doze do 300 mg/kg na dan nisu primijećene povećane incidencije kolelitijaze ili drugih učinaka na jetru i žuč. Značaj ovih podataka za ljude nije poznat. Ne može se isključiti rizik od nastanka kamenca povezan s terapijskom primjenom ezetimiba.

Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora, nije bio teratogen za štakore i kuniće niti je utjecao na prenatalni i postnatalni razvoj. Ezetimib je prošao placentarnu barijeru kod skotnih štakora i kunića koji su primili nekoliko doza od 1000 mg/kg na dan. Istodobna primjena ezetimiba i lovastatina dovela je do embrioletalnih učinaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Rosuvastatin – jezgra tablete

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

celuloza, mikrokristalična (E460)

meglumin

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat (E341)

krospovidon (E1202)

silicijev dioksid, koloidni bezvodni (E551)

natrijev sterilfumarat

Ezetimib – jezgra

manitol (E421)

butilhidroksianisol (E320)

natrijev laurilsulfat (E487)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

povidon (K-30) (E1201)

željezov oksid, crveni (E172)

magnezijev stearat (E470 b)

natrijev sterilfumarat

Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000

željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine za ROZOR 10 mg/10 mg

3 godine za ROZOR 20 mg/10 mg

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ROZOR 10 mg/10 mg i 20 mg/10 mg filmom obložene tablete

Blister OPA/Al/PVC-Al.

Blister pakiranja od 10, 30, 60, 90 filmom obloženih tableta.

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

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

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

ROZOR 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-900214203
ROZOR 20 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-978548703

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

21. studeni 2018/ 08. prosinac 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.12.2022.