

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Olitor[®], kapsula, tvrda, 10 mg/10 mg

Olitor[®], kapsula, tvrda, 20 mg/10 mg

INN: rosuvastatin, ezetimib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olitor, 10 mg/10 mg:

Jedna tvrda kapsula sadrži 10,68 mg rosuvastatin-cinka (što odgovara 10 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

Olitor 20 mg/10 mg:

Jedna tvrda kapsula sadrži 21,36 mg rosuvastatin-cinka (što odgovara 20 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Olitor, 10 mg/10 mg: Samozatvarajuća, tvrda želatinska kapsula bez oznake, tipa Coni Snap, veličine 0, sa kapom kapsule žute boje i telom kapsule žute boje, u kojoj se nalaze dve tablete. Dužina kapsule je oko 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Jedna tableta je ezetimib 10mg, bele do skoro bele boje, okrugla, ravnih površina, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom E sa jedne strane tablete i utisnutom oznakom 612 sa druge strane tablete.

Druga tableta je rosuvastatin 10mg, bela do skoro bela, duguljasta tableta sa utisnutom oznakom E596 sa jedne strane tablete i bez oznake sa druge strane tablete.

Olitor, 20 mg/10 mg: Samozatvarajuća, tvrda želatinska kapsula bez oznake, tipa Coni Snap, veličine 0, sa kapom kapsule karamel boje i telom kapsule žute boje, u kojoj se nalaze dve tablete. Dužina kapsule je oko 21,7 mm ($\pm 0,5$ mm).

Jedna tableta je ezetimib 10mg, bele do skoro bele boje, okrugla, ravnih površina, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom E sa jedne strane tablete i utisnutom oznakom 612 sa druge strane tablete.

Druga tableta je rosuvastatin 20mg, bela do skoro bela, duguljasta tableta sa utisnutom oznakom E597 sa jedne strane tablete i bez oznake sa druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Olitor je indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom, kao supstitucionu terapiju kod odraslih pacijenata koji su adekvatno kontrolisani kada su ova dva leka primenjivana istovremeno, ali kao zasebni lekovi, a u istoj dozi kao što je doza u njihovoj fiksnoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Olitor je indikovano za primenu kod odraslih pacijenata sa hiperholesterolemijom koja je adekvatno kontrolisana kada su ovi monokomponentni lekovi primenjivani zasebno, a u istoj dozi kao što je doza u njihovoj preporučenoj kombinaciji.

Tokom terapije lekom Olitor pacijent treba da bude na odgovarajućoj dijeti za smanjenje vrednosti lipida u krvi, i treba da nastavi sa takvom dijetom sve vreme terapije.

Preporučena dnevna doza je jedna kapsula date jačine, sa ili bez hrane.

Lek Olitor nije pogodan za započinjanje terapije. Ukoliko je to neophodno, započinjanje lečenja ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

Tvrde kapsule leka Olitor od 10 mg/10 mg i 20 mg/10 mg nisu pogodne za lečenje pacijenata kojima je potrebna doza rosuvastatina od 40 mg.

Lek Olitor treba da se uzima ili ≥ 2 sata pre, ili ≥ 4 sata nakon primene adsorbensa žučnih kiselina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Olitor kod dece ispod 18 godina starosti još uvek nisu utvrđeni. Trenutno raspoloživi podaci su navedeni u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali ne mogu da se daju preporuke za doziranje.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg (videti odeljak 4.4). Ova kombinacija nije pogodna za započinjanje terapije. Ukoliko je to neophodno, započinjanje lečenja ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno prilagođavanje doze.

Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 60 mL/min). Kombinacija fiksnih doza nije pogodna za početak terapije. Za započinjanje lečenja ili za modifikaciju doze treba koristiti monokomponentne lekove.

Upotreba rosuvastatina kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom je kontraindikovana u svim dozama (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* skor 5 do 6) nije potrebno prilagođavanje doze.

Ne preporučuje se primena leka Olitor kod pacijenata sa umerenom (*Child-Pugh* skor 7 do 9), ili teškom (*Child-Pugh* skor > 9) insuficijencijom jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Primena leka Olitor je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu zabeležena je kod pacijenata Azijske populacije (videti odeljke 4.4 i 5.2). Kod pacijenata azijskog porekla preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg. Kombinacija fiksnih doza nije pogodna za početak terapije. Za započinjanje terapije ili za modifikaciju doze treba koristiti monokomponentne lekove.

Genetski polimorfizam

Poznato je da određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje se zna da imaju takve specifične tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza leka Olitor.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije, preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg (videti odeljak 4.4). Kombinacija fiksnih doza nije pogodna za početak terapije. Za započinjanje terapije ili za modifikaciju doze treba koristiti monokomponentne lekove.

Istovremena primena drugih lekova

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik za pojavu miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se lek Olitor daje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usled interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kad god je to moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i, ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije lekom Olitor. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa lekom Olitor neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve istovremene terapije, i pažljivo razmotriti prilagođavanje doze rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Olitor treba da se uzima jednom dnevno, u isto vreme svakog dana, sa ili bez hrane. Kapsulu, tvrdu treba progutati celu, sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Lek Olitor je kontraindikovano:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući i neobjašnjivi, perzistentni porast vrednosti transaminaza u serumu, kao i svako povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je veće od tri puta od gornje granice normalnih vrednosti (GGN),
- u trudnoći i tokom dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere zaštite od trudnoće,
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min),
- kod pacijenata sa miopatijom,
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin.

(Videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2.)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Delovanje leka na skeletne mišiće

Kod pacijenata koji su bili lečeni rosuvastatinom, bez obzira na dozu, a posebno pri dozama većim od 20 mg, zabeleženo je dejstvo leka na skeletne mišiće poput mijalgije, miopatije i, retko, rabdomiolize.

Tokom primene ezetimiba nakon njegovog stavljanja u promet, zabeleženi su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Međutim, rabdomioliza je veoma retko zabeležena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju, ili kao dodatnu terapiju uz druge lekove za koje se zna da su povezani sa povećanim rizikom za pojavu rabdomiolize. Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma, ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu vrednosti kreatin kinaze, odmah treba prekinuti terapiju ezetimibom, bilo kojim statinom i bilo kojim drugim lekovima koje pacijent istovremeno uzima, a za koje se zna da mogu biti povezani sa povećanim rizikom za pojavu rabdomiolize. Svim pacijentima koji započinju terapiju treba reći da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima ili pojavu slabosti ili osetljivosti u mišićima (videti odeljak 4.8).

Dejstvo na jetru

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina, kod pacijenata je uočeno uzastopno povećanje vrednosti transaminaza (jednako ili 3 puta veće iznad gornje granice od normalnih vrednosti).

Preporučuje se da se laboratorijski testovi funkcije jetre obave 3 meseca nakon započinjanja terapije rosuvastatinom. Ako su vrednosti transaminaza u serumu tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti, potrebno je obustaviti uzimanje rosuvastatina ili smanjiti primenjenu dozu.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom, koja je uzrokovana hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije lekom Olitor treba lečiti osnovnu bolest.

Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se uzimanje leka Olitor kod tih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Dejstvo na bubrege

Proteinurija, otkrivena test trakom, je uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih većim dozama rosuvastatina, a posebno dozom od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i povremena. Nije dokazano da je proteinurija prediktor akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti odeljak 4.8).

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaze (CK) ne treba meriti nakon iscrpljujućeg fizičkog napora, ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja CK koji mogu da utiču na tumačenje rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povećane pre uvođenja terapije ($> 5 \times \text{GGN}$), posle 5 – 7 dana treba ponoviti test da bi se ovi rezultati potvrdili. Ako ponovljeni test pre uvođenja terapije pokaže da je $\text{CK} > 5 \times \text{GGN}$, terapiju ne treba ni započinjati.

Fusidinska kiselina

Lek Olitor ne sme da se primenjuje istovremeno sa formulacijama fusidinske kiseline za sistemska primenu ili u vremenu od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je primena fusidinske kiseline od suštinskog značaja, terapiju statinima treba obustaviti tokom celokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata koji su istovremeno primali fusidinsku kiselinu i statine (videti odeljak 4.5). Pacijentima treba reći da odmah potraže savet lekara ako uoče bilo koje simptome slabosti, bola ili osetljivosti u mišićima.

Terapija statinima može ponovo da se uvede sedam dana nakon uzimanja poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim situacijama, kada je potrebna produžena sistemska primena fusidinske kiseline, npr, za lečenje ozbiljnih infekcija, potrebu za istovremenom primenom leka Olitor i fusidinske kiseline treba razmotriti pojedinačno, od slučaja do slučaja, a pod strogim nadzorom lekara.

Pre primene terapije

Lek Olitor, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:

- bubrežna insuficijencija,
- hipotireoidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,

- prethodno prisutno stanje mišićne toksičnosti tokom primene nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
- zloupotreba alkohola,
- starost pacijenata preko 70 godina,
- stanja u kojima može da dođe do povećanih koncentracija leka u plazmi (videti odeljak 5.2),
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane pre uvođenja terapije (više od 5 iznad gornje granice od normalnih vrednosti), onda terapiju ne treba ni započinjati.

Za vreme trajanja terapije

Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčenje mišića, a naročito ako su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba kontrolisati vrednosti kreatin kinaze. Terapiju treba obustaviti ako su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 iznad gornje granice od normalnih vrednosti) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i ako su vrednosti kreatin kinaze povišene 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrednosti). Rutinsko praćenje vrednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih pacijenata nije opravdano.

Vrlo retko zabeleženi su slučajevi imunske-posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM se klinički ispoljava proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima na malom broju pacijenata koji su primali rosuvastatin i istovremenu terapiju, nije uočeno povećano dejstvo leka na skeletne mišiće. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije je zabeležena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antigljivične lekove, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje kombinacija leka Olitor i gemfibrozila. Korist od dodatnih izmena vrednosti lipida kombinovanom upotrebom leka Olitor i fibrata ili niacina treba pažljivo da se proceni u odnosu na potencijalne rizike takve kombinacije.

Lek Olitor ne sme da se primenjuje kod pacijenata sa akutnim, ozbiljnim stanjima koja ukazuju na miopatiju, ili sa predisponirajućim faktorima za razvoj bubrežne insuficijencije usled rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina pokazuju povećanu izloženost leku kod pacijenata Azijske populacije, u poređenju sa pacijentima bele (kavkaske) populacije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i različitih inhibitora proteaze, u kombinaciji sa ritonavinom, uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti i korist od smanjenja vrednosti lipida primenom leka Olitor kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze, i potencijal za povećanje koncentracija rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i titiranje doze rosuvastatina povećavanjem kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaze, bez prethodnog prilagođavanja doze leka Olitor (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Zabeleženi su izuzetni slučajevi intersticijalne bolesti pluća prilikom upotrebe nekih statina, posebno u dugotrajnim terapijama (videti odeljak 4.8). Simptomi bolesti ovog stanja mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povišena telesna

temperatura). Ukoliko se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti sa terapijom statinima.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini, kao grupa lekova, povećavaju nivo glukoze u krvi kod nekih pacijenata koji imaju visoki rizik za pojavu dijabetesa u narednom periodu, i mogu dovesti do takvih vrednosti hiperglikemije koju treba lečiti kao dijabetes. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi po značaju ovaj rizik, i zato on ne treba da bude razlog za prekidanje terapije statinima. Pacijente sa rizikom (nivo glukoze u krvi našte od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećanim vrednostima triglicerida, hipertenzijom) treba pratiti i klinički i biohemijski, a u skladu sa nacionalnim smernicama.

U JUPITER studiji zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa melitusa od 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u grupi koja je dobijala placebo, uglavnom kod pacijenata sa vrednostima glukoze našte od 5,6 do 6,9 mmol/L.

Fibrati

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena.

Ukoliko postoji sumnja na holeritijazu kod pacijenata koji primaju lek Olitor i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese a terapiju ovim lekom treba prekinuti (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi

Ako se lek Olitor uzima kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti Međunarodnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio* – INR) (videti odeljak 4.5).

Ciklosporin

Videti odeljke 4.3 i 4.5.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Olitor kod dece ispod 18 godina starosti još uvek nisu utvrđeni i stoga se ne preporučuje njegova primena u navedenom uzrastu.

Bolest jetre i alkohol

Lek Olitor treba da se primenjuje uz oprez kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikacije

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti PIK rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego vrednosti zabeležene kod zdravih dobrovoljaca (videti odeljak 4.3). Istovremena primena nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi. Istovremena primena leka Olitor sa ciklosporinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

U ispitivanju koje je sprovedeno na osam pacijenata nakon presađivanja bubrega, koji su primali stabilnu dozu ciklosporina, a kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 mL/min, jednokratna primena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK ukupnog ezetimiba od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta), u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojoj su bili zdravi dobrovoljci koji su primali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju, jedan pacijent sa presađenim bubregom i teškom insuficijencijom bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lekova, ispoljio je čak 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u poređenju sa istovremenom kontrolnom grupom u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda na 12 zdravih dobrovoljaca, primena ezetimiba u dozi od 20 mg dnevno, tokom 8 dana, sa jednokratnom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana ispitivanja, rezultiralo je prosečnim povećanjem PIK vrednosti ciklosporina od 15 % (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primenom samog ciklosporina u dozi od

100 mg. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje dejstva istovremeno primenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu kod pacijenata sa presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primena inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti odeljak 4.5 Tabela). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i kombinovanog proizvoda koji se sastojao od dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) kod zdravih dobrovoljaca bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina, odnosno sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Istovremena primena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se uzeti u obzir samo posle pažljivog razmatranja prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 u delu tabela). Ova kombinacija nije pogodna za započinjanje terapije. Ukoliko je to neophodno, započinjanje terapije ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja primerenih doza, moguće je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući i transporter preuzimanja u jetru OATP1B1 i efluks transporter BCRP. Istovremena primena leka Olitor sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može da dovede do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika za pojavu miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 u delu tabela).

Gemfibrozil i drugi preparati za smanjenje nivoa lipida: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti C_{max} i PIK rosuvastatina (videti odeljak 4.4). Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može da dođe do farmakodinamičke interakcije.

Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) kojima se smanjuje nivo lipida (doze od 1g/dan ili više) povećavaju rizik za pojavu miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno jer mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju u monoterapiji.

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib, lekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik za razvoj holestijaze i oboljenja žučne kese (videti odeljke 4.4 i 4.8). Ako postoji sumnja na holestijazu kod pacijenata koji uzimaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je uraditi laboratorijske testove kako bi se utvrdilo u kakvom je stanju žučna kesa a primenu ove terapije treba prekinuti (videti odeljak 4.8). Istovremena primena sa fenofibratom ili gemfibrozilom dovela je do manjeg povećanja koncentracije ukupnog ezetimiba (približno oko 1,5, odnosno 1,7 puta). Nisu sprovedena ispitivanja istovremene primene ezetimiba i drugih fibrata. Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč, što dovodi do pojave holestijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je povremeno doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči žučne kese, ali ovaj efekat nije uočen kod svih životinjskih vrsta (videti odeljak 5.3). Ipak, ne može se isključiti mogućnost rizika za stvaranje žučnih kamenaca tokom primene ezetimiba u terapijskim dozama.

Fusidinska kiselina: Rizik za pojavu miopatije, uključujući rhabdomiolizu, može da se poveća ako se sistemska primena fusidinske kiseline kombinuje sa istovremeno primenjenim statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamska, farmakokinetička, ili i jedna i druga) još uvek nije poznat. Zabeleženi su slučajevi rhabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, treba obustaviti terapiju rosuvastatinom tokom celokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Takođe videti odeljak 4.4.

Ostale interakcije

Antacidi: Istovremeno davanje rosuvastatina sa suspenzijom antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum hidrosid dovelo je do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid primeni 2 sata posle primene rosuvastatina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove

interakcije. Istovremena primena antacida smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba, ali nije imala uticaj na njegovu bioraspoloživost. Ovo smanjenje brzine resorpcije, ne smatra se klinički značajnim.

Eritromicin: Istovremena primena rosuvastatina i eritromicina dovela je do 20% smanjenja PIK_{0-1} i 30% smanjenja C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može biti posledica povećanog motiliteta creva izazvanog eritromicinom.

Enzimi citohroma P450: Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat ovih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina, flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4), ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Preklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne indukuje enzime citohroma P450 koji učestvuju u metabolizmu lekova. Nisu zabeležene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i

lekova koji se metabolišu putem citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4, ili putem N-acetiltransferaze.

Antagonisti vitamina K: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije, ili titriranje doze rosuvastatina, povećavanjem doza kod pacijenata koji istovremeno primaju i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili neki drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja vrednosti Međunarodnog normalizovanog odnosa INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid terapije, ili titriranje smanjivanjem doze rosuvastatina, mogu da dovedu do smanjenja INR. U tim situacijama poželjno je odgovarajuće praćenje vrednosti INR.

U ispitivanju na 12 zdravih odraslih dobrovoljaca muškog pola, istovremena primena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajan efekat na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme. Međutim, u periodu nakon stavljanja leka u promet, bilo je izveštaja o povećanim vrednostima Međunarodnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalized Ratio* – INR) kod pacijenata koji su primali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lek Olitor daje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, potrebno je da se obezbedi odgovarajuće praćenje vrednosti INR (videti odeljak 4.4).

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja PIK etinil estradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba imati na umu kada se bira doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanice koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST, pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Međutim, ova kombinacija je bila dosta primenjivana na ženama u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosila.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonorgestrel).

Holestiramin: Istovremena primena sa holestiraminom dovela je do pada srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Ako se ezetimib doda holestiraminu, usled njihove interakcije može da dođe do slabijeg dodatnog smanjenja vrednosti holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-C) (videti odeljak 4.2).

Statini: Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib primenjivan istovremeno sa atorvastatinom, simvastatinom, pravastatinom, lovastatinom, fluvastatinom, ili rosuvastatinom.

Drugi lekovi: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije, ne očekuje se klinički relevantna interakcija rosuvastatina sa digoksinom.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, tokom istovremene primene, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Kada je primenjivan istovremeno sa ezetimibom, cimetidin nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti takođe donju Tabelu): U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin zajedno sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, potrebno je prilagođavanje doze rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) dva ili više puta, treba započeti terapiju sa dozom od 5 mg rosuvastatina, jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene dnevne doze od 40 mg rosuvastatina koja se daje bez lekova sa kojima bi rosuvastatin mogao da stupi u interakciju, npr. doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta), i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Efekti istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem redu veličine) iz objavljenih kliničkih studija

Doziranje leka sa kojim stupa u interakciju	Doziranje rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 meseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Simeprevir 150 mg, OD, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta↑
Clopidogrel 300 mg udarna doza, a zatim 75 mg na 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna 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, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije raspoloživo	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑**
Fosamprenavir 700 mg / ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

*Podaci, koji su navedeni kao x-puta promena, predstavljaju jednostavan odnos između istovremenog davanja rosuvastatina u navedenoj kombinaciji ili primenjenog kao monoterapija. Podaci prikazani kao % promene predstavljaju procentualnu razliku u odnosu na monoterapiju rosuvastatinom. Povećanje je označeno kao "↑", bez promene kao "↔", smanjenje kao "↓"

**Sprovedeno je nekoliko studija interakcija sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.

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

Ova kombinacija nije pogodna za početnu terapiju. Ukoliko je to neophodno, započinjanje lečenja ili prilagođavanje doze treba raditi samo sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na kombinaciju fiksnih doza odgovarajuće jačine.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena leka Olitor je kontraindikovana u periodu trudnoće i dojenja.
Žene koje mogu da rađaju treba da koriste odgovarajuće mere kontracepcije.

Trudnoća

Rosuvastatin:

Budući da su holesterol i drugi produkti biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće tokom upotrebe leka Olitor, terapiju treba odmah prekinuti.

Ezetimib:

Nema raspoloživih kliničkih podataka o primeni ezetimiba u periodu trudnoće. Ispitivanja ezetimiba na životinjama, primenjenog kao monoterapija, nisu pokazala direktno ili indirektno štetno dejstvo leka na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj, ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Rosuvastatin:

Rosuvastatin se izlučuje u mleku ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju rosuvastatina u majčino mleko (videti odeljak 4.3).

Ezetimib:

Ispitivanja na pacovima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mleko. Nema podataka o tome da li se ezetimib izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka ili ženki pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Olitor nema, ili ima zanemarljiv, uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju rosuvastatina i/ili ezetimiba na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da, tokom primene ovog leka, može da dođe do pojave vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Kratak opis bezbednosnog profila

Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri primeni rosuvastatina su po pravilu blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedelja, ezetimib, u dozi od 10 mg dnevno, primenjivan je kao monoterapija kod 2396 pacijenata, ili u kombinaciji sa statinom kod 11308 pacijenata, ili sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjena dejstva su obično bila blaga i prolazna. Ukupna učestalost neželjenih dejstava

je bila slična između ezetimiba i placeba. Između ezetimiba i placeba takođe je zabeležena i slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava.

Prema raspoloživim podacima, 1200 pacijenata u kliničkim ispitivanjima je uzimalo kombinovanu terapiju rosuvastatinom i ezetimibom. Na osnovu podataka objavljenih u literaturi, najčešća neželjena dejstva koja su bila povezana sa kombinovanom terapijom rosuvastatinom i ezetimibom kod pacijenata sa hiperholesterolemijom bila su povećane vrednosti jetrenih transaminaza, gastrointestinalni problemi, i bol u mišićima. To su poznata neželjena dejstva ovih aktivnih supstanci. Međutim, ne može da se isključi postojanje farmakodinamske interakcije, u smislu pojave neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba (videti odeljak 5.2).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava rangirana je na sledeći način: česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija ²		trombocitopenija ⁵
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti, uključujući angioedem ²		reakcije preosetljivosti (uključujući raš, urtikariju, anafilaksu i angioedem) ⁵
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i ishrane		smanjen apetit ³			
Psihijatrijski poremećaji					depresija ^{2,5}
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, ^{2,4} vrtoglavica ²	parestezija ⁴		polineuropatija ² , gubitak memorije ²	periferna neuropatija ² , poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) ² , vrtoglavica ⁵ ; parestezija ⁵
Vaskularni poremećaji		naleti vrućine ³ ; hipertenzija ³			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj ³			kašalj ² , dispneja ^{2,5}
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija ² , mučnina ² , abdominalni bol ^{2,3} , dijareja ³ ;	dispepsija ³ ; gastroezofagealna refluksna bolest ³ ;	pankreatitis ²		dijareja ² ; pankreatitis ⁵ ; konstipacija ⁵

	nadutost ³	mučnina ³ ; suva usta ⁴ ; gastritis ⁴			
Hepatobilijarni poremećaji			povećane vrednosti jetrenih transaminaza ²	žutica ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , holecistitis ⁵ , holeritijaza ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus ^{2,4} , raš ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> ² , eritema multiforme ⁵
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija ^{2,4}	artralgija ³ ; mišićni spazam ³ ; bol u vratu ³ , bol u leđima ⁴ ; mišićna slabost ⁴ ; bol u ekstremitetima ⁴	miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ²	artralgija ²	imunsko-posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , poremećaji tetive koji se ponekad komplikuju rupturom ² , artralgija ⁵ , mijalgija ⁵ ; miopatija/rabdomioliza ⁵ (videti odeljak 4.4)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				hematurija ²	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				ginekomastija ²	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija, ² umor ³	bol u grudima ³ , astenija ⁴ ; periferni edem ⁴			edem, ² astenija ⁵
Ispitivanja	povećane vrednosti ALT i/ili AST ⁴	povećane vrednosti ALT i/ili AST ³ ; povećane vrednosti CPK u krvi ³ ; povećane vrednosti gama-glutamiltransferaze ³ ; abnormalni rezultati laboratorijskih testova funkcije jetre ³			

¹Učestalost će zavisi od prisustva ili odsustva faktora rizika (vrednost glukoze u krvi našte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.

²Profil neželjenih reakcija za rosuvastatin na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog iskustva nakon stavljanja leka u promet.

³Ezetimib u monoterapiji. Kod pacijenata koji su primali ezetimib (n=2396) zabeležena je veća učestalost neželjenih dejstava nego kod onih koji su primali placebo (n=1159).

⁴Istovremena primena ezetimiba i statina. Kod pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib i statin (n=11308) zabeležena je veća učestalost neželjenih dejstava nego kod onih koji su primali samo statin (n=9361).

⁵Nakon stavljanja leka u promet zabeležena su dodatna neželjena dejstva ezetimiba. Pošto su ova neželjena dejstva otkrivena spontanom prijavljivanjem, nije poznata njihova tačna učestalost i ne može da se proceni.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozno zavisna.

Dejstva na bubrege: Proteinurija, otkrivena testom sa tračicom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih rosuvastatinom. Promene u koncentraciji proteina u urinu u rasponu od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima, do vrednosti od ++ ili više, zabeležene su, u nekom trenutku tokom lečenja, kod < 1% pacijenata lečenih dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata lečenih dozama od 40 mg. Manje povećanje vrednosti, od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima do vrednosti od +, primećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, sa nastavkom terapije proteinurija se smanjuje ili spontano nestaje. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i dosadašnjih podataka nakon stavljanja leka u promet nije pronađena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega. Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava retka.

Dejstva na skeletno-mišićni sistem: Dejstva na skeletne mišiće, na primer mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, retko, rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, zabeležena su kod pacijenata lečenih rosuvastatinom u svim dozama, a posebno dozama većim od 20 mg.

Dozno zavisno povećanje vrednosti kreatin kinaze zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni. Ako su vrednosti kreatin kinaze povećane (> 5 x iznad gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.4).

Dejstva na jetru: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, beleži se dozno-zavisno povećanje vrednosti transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

- Seksualna disfunkcija;
- U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugoročne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom pokazuju putem povećanih vrednosti transaminaza jetre) veće su kod primene doze od 40 mg rosuvastatina.

Laboratorijske vrednosti

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, incidenca klinički značajnih povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST \geq 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) bila je slična među grupama koje su primale ezetimib (0,5%), i placebo (0,3%). U ispitivanjima istovremene terapije, incidenca povećanja vrednosti transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib primali neki statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su primali samo statin ta incidenca bila 0,4%. Ova povećanja su uglavnom bila asimptomatska i nisu bila povezana sa holestazom, a vrednosti su se vratile na početnu vrednost nakon prekida terapije ili nastavka kontinuiranog lečenja (videti odeljak 4.4).

U kliničkim ispitivanjima zabeležene su povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su primali samo ezetimib, u

poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib i statin, u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije zabeležen porast miopatije ili rabdomiolize povezan sa primenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Olitor kod dece ispod 18 godina starosti još uvek nisu potvrđeni (videti odeljak 5.1).

Rosuvastatin:

U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti i mišićni simptomi koji se javljaju nakon fizičkog napora ili povećane fizičke aktivnosti, češće se javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih. U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata bio je sličan kao kod odraslih.

Ezetimib:

Pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 17 godina)

U jednoj studiji u kojoj su učestvovali pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina), sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (n=138), povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) uočeno je kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib, u poređenju sa 0% pacijenata u grupi koja je primala placebo. Nisu zabeležena povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad granice normalnih vrednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

U drugoj studiji sprovedenoj na pacijentima u adolescenciji (uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=248), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenta) koji su uzimali ezetimib sa simvastatinom, u poređenju sa 2% (2 pacijenta) pacijenata koji su uzimali samo simvastatin; 2% (2 pacijenta) koji su primali ezetimib sa simvastatinom odnosno 0% pacijenata koji su primali samo simvastatin imalo je povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (≥ 10 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

Ova klinička ispitivanja nisu bila prikladna za poređenje retkih neželjenih dejstava na lek između ispitivanih grupa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema objavljenih podataka u literaturi o predoziranju rosuvastatinom.

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja rosuvastatinom.

U kliničkim ispitivanjima na 15 zdravih dobrovoljaca koji su primali ezetimib u dozi od 50 mg dnevno, tokom do 14 dana, ili na 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi

od 40 mg dnevno tokom do 56 dana, ezetimib se uopšteno dobro podnosio. Kod životinja nisu zabeleženi toksični efekti nakon davanja jednokratnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg kod pacova i miševa, odnosno 3000 mg/kg kod pasa.

Zabeleženo je samo nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom, a većina tih slučajeva nije bila povezana sa neželjenim dejstvima. Prijavljena neželjena dejstva nisu bila ozbiljna.

U slučaju predoziranja, potrebno je da se primene simptomatske i suportivne mere lečenja. Moraju se pratiti vrednosti funkcionalnih testova jetre i vrednosti kreatin kinaze. Malo je verovatno da će se ezetimib ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji modifikuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG CoA reduktaze u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju lipide u serumu

ATC šifra: C10BA06

Rosuvastatin

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu pretvaranja 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A u mevalonat, koji je prekursor za holesterol. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini ćelija, podstičući tako resorpciju i katabolizam LDL a inhibirajući sintezu VLDL u jetri, smanjujući na taj način ukupni broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamska dejstva

Rosuvastatin smanjuje povećane vrednosti LDL-holesterola, ukupnog holesterola i triglicerida, a povećava vrednosti HDL-holesterola. On takođe smanjuje vrednosti ApoB, holesterol koji ne potiče iz HDL-a (ne-HDL-C), VLDL-C holesterol (VLDL-C), VLDL-trigliceride (VLDL-TG), a povećava vrednosti ApoA-I (videti Tabelu 1). Rosuvastatin takođe smanjuje sledeće odnose: LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i odnos ne-HDL-C/HDL-C, kao i odnos ApoB/ApoA-I.

*Dozni odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb)
(prilagođeni srednji procenat promene u odnosu na vrednost pre početka lečenja)*

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

Terapijsko dejstvo se postiže u roku od nedelju dana po započinjanju terapije, a 90% maksimalnog odgovora se postiže nakon 2 nedelje. Maksimalni odgovor se obično postiže nakon 4 nedelje, a nakon toga se održava.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj grupi lekova koji smanjuju vrednost lipida tako što selektivno inhibišu resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima. Ezetimib je lek za oralnu primenu, a njegov mehanizam

dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih grupa lekova koji smanjuju vrednost holesterola (kao što su to statini, adsorbensni žučnih kiselina [smole], derivati fibrične kiseline, i biljni stanoli). Ciljni molekul ezetimiba je sterolni transporter, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola u crevima.

Ezetimib se vezuje na četkastoj prevlaci na crevnim resicama tankog creva i inhibiše resorpciju holesterola, što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz creva u jetru. Sa druge strane, statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, različitim mehanizmima dejstva i komplementarnim efektom, ova kombinacija dovodi do smanjenih vrednosti holesterola. U dvonedeljnom kliničkom ispitivanju na 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je, u odnosu na placebo grupu, inhibirao resorpciju holesterola iz creva za 54%.

Sprovedeno je više prekliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom ^{14}C , a da pri tome nije uticao na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola, ili liposolubilnih vitamina A i D.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da mortalitet i morbiditet od kardiovaskularnih bolesti direktno zavise od vrednosti ukupnog holesterola (total-C) i holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-C), a da su obrnuto proporcionalni vrednostima holesterola u lipoproteinima visoke gustine (HDL-C). Koristan efekat ezetimiba na morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti još uvek nije utvrđen.

Istovremeno davanje rosuvastatina i ezetimiba

Klinička efikasnost

U 6-nedeljnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, procenjena je bezbednost i efikasnost ezetimiba (u dozi od 10 mg), koji je primenjivan kao dopuna terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi, a u poređenju sa rosuvastatinom čija je doza titriranjem povećana sa 5 mg na 10 mg ili sa 10 mg na 20 mg (n=440). Zbirni podaci pokazuju da je ezetimib, kada je primenjivan kao dopuna terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi od 5 mg ili 10 mg, smanjio vrednost LDL holesterola za 21%. Nasuprot tome, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg, dovelo je do smanjenja vrednosti LDL holesterola za 5,7% (razlika između grupa je bila 15,2%, $p<0,001$). Pojedinačno, terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 5 mg dovela je do većeg smanjenja vrednosti LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 10 mg (razlika od 12,3%, $p<0,001$), a terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 10 mg dovela je do većeg smanjenja vrednosti LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 20 mg (razlika od 17,5%, $p<0,001$).

Randomizovana studija u trajanju od šest nedelja dizajnirana je da ispita bezbednost i efikasnost rosuvastatina datog u monoterapiji u dozi od 40 mg, ili u kombinovanoj terapiji sa ezetimibom u dozi od 10 mg, kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca (n=469). Kod značajno većeg broja pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju rosuvastatin/ezetimib, u odnosu na pacijente koji su dobijali monoterapiju rosuvastatinom, postignute su ciljne vrednosti ATP III LDL holesterola ($< 100 \text{ mg/dL}$, 94,0% vs 79,1%, $p<0,001$). U ovoj visoko-rizičnoj populaciji, rosuvastatin, u dozi od 40 mg, bio je efikasan u poboljšanju aterogenog lipidnog profila.

U randomizovanoj, otvorenoj, 12-nedeljnoj studiji, ispitivane su vrednosti smanjene koncentracije LDL holesterola u svakoj terapijskoj grupi (rosuvastatin u dozi od 10 mg plus ezetimib u dozi od 10 mg, rosuvastatin u dozi od 20 mg/ezetimib u dozi od 10 mg, simvastatin u dozi od 40 mg/ezetimib u dozi od 10 mg, simvastatin u dozi od 80 mg/ezetimib u dozi od 10 mg). Smanjenje u odnosu na vrednost pre početka ispitivanja kod primene kombinovane terapije sa rosuvastatinom u malim dozama bilo je 59,7% što je značajno veće u odnosu na primenu kombinovane terapije sa simvastatinom u malim dozama, 55,2% ($p<0,05$). Kombinovana terapija sa rosuvastatinom u velikim dozama dovela je do smanjenja koncentracija LDL holesterola od 63,5%, u poređenju sa smanjenjem od 57,4% kod primene kombinovane terapije sa simvastatinom u velikim dozama ($p<0,001$).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odustala od zahteva za podnošenje rezultata studija sa lekom Olitor u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju povećanih vrednosti holesterola (videti odeljak 4.2 za podatke o upotrebi kod dece).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kombinovana terapija rosuvastatinom i ezetimibom

Istovremena primena rosuvastatina u dozi od 10 mg i ezetimiba u dozi od 10 mg kod pacijenata sa hiperholesterolemijom, dovela je do povećanja od 1,2 puta u vrednostima PIK rosuvastatina. Ne može da se isključi mogućnost farmakodinamskih interakcija između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu pojave neželjenih reakcija.

Rosuvastatin

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se obimno preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma u humanim hepatocitima pokazuje da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citohromom P450. Pritom je CYP2C9 glavni izoenzim uključen u metabolizam rosuvastatina, a izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorске aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u neizmenjenom obliku u fecesu (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 časova. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska sredina klirensa iz plazme iznosi približno 50 litara/čas (koeficijent varijacije 21,7%). Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetri uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za izlučivanje rosuvastatina preko jetre.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Farmakokinetički parametri se ne menjaju nakon davanja višestrukih dnevnih doza.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol: Nije uočen klinički relevantan uticaj godina starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična kao kod odraslih zdravih dobrovoljaca (videti „Pedijatrijska populacija“ u donjem tekstu).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Koreanci) u poređenju sa ispitanicima bele rase. Kod azijskih Indusa uočeno je približno 1,3 puta povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} . Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, blaga do umerena oštećenja funkcije bubrega nije imala uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil

metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Koncentracije rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su 50% veće nego kod zdravih dobrovoljaca.

Insuficijencija jetre: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 7 ili manji. Međutim, kod dva ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 8, odnosno 9, uočeno je najmanje dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa ispitanicima koji su imali manji *Child-Pugh* skor. Nema iskustva sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor veći od 9.

Genetski polimorfizam: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik za povećanu izloženost rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi u SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovode se u vezu sa povećanom izloženosti rosuvastatinu (PIK) u odnosu na SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipove. Ovi specifični genotipovi nisu ustanovljeni u kliničkoj praksi, ali, kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza leka Olitor.

Pedijatrijska populacija: U dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzrasta od 10 do 17 godina ili od 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata), pokazano je da je izloženost leku kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili manja od izloženosti leku kod odraslih osoba. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidiva u smislu primenjene doze i vremena lečenja tokom perioda od 2 godine.

Ezetimib

Resorpcija: Nakon oralne primene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi ezetimib glukuronida (C_{max}) postiže se za 1-2 sata, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorljivo u vodenim rastvorima koji su pogodni za injekcije.

Istovremena primena sa hranom (hrana bogata mastima, ili nemasni obroci) nije uticala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba. Ezetimib može da se uzima sa hranom, ili bez nje.

Distribucija: 99,7% ezetimiba i 88% do 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine u plazmi čoveka.

Biotransformacija: Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija faze II), a nakon toga se izlučuje u žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati leka uočeni u plazmi. Ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib, i ezetimib-glukuronid, se sporo eliminišu iz plazme pri čemu je uočeno značajno enterohepatičko kruženje. Poluvreme ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija: Nakon oralne primene ezetimiba označenog radioizotopom ^{14}C (u dozi od 20 mg) kod ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% unete radioaktivnosti izmereno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo merljivih vrednosti radioaktivnosti u plazmi.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol: Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su oko 2 puta veće kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) nego kod mlađih pacijenata (18 do 45 godina starosti). Smanjene koncentracije LDL-C i profil

bezbednosti leka su slični kod starijih i mlađih pacijenata koji primaju ezetimib. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka kod starijih pacijenata.

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Smanjene koncentracije LDL-C i profil bezbednosti leka isti su kod muškaraca i žena koji uzimaju ezetimib. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka prema polu pacijenta.

Poremećaji funkcije bubrega: Nakon uzimanja jednokratne doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, srednja vrednost klirensa kreatinina $Cl_{CR} \leq 30$ mL/min/1,73 m²) srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba povećala se oko 1,5 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce (n=9). Ovaj rezultat se ne smatra klinički značajnim. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

U ovoj studiji, samo kod jednog naknadno uključenog pacijenta (nakon presađivanja bubrega, a koji je primao više različitih lekova, uključujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Poremećaji funkcije jetre: Nakon primene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave dobrovoljce. Prvog i četrnaestog dana 14-dnevnog ispitivanja sa višekratnim dozama ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9), srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća nego kod zdravih dobrovoljaca. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor >9), ne preporučuje se davanje leka Olitor ovim pacijentima (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece uzrasta ≥ 6 godina i kod odraslih osoba. Nema podataka o farmakokinetici leka kod dece mlađe od 6 godina. Klinička iskustva sa decom i adolescentima uključuju pacijente sa familijarnom homozigotnom hiperholesterolemijom, familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, ili sitosterolemijom.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima istovremene terapije ezetimibom i statinima uočeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one karakteristično povezane sa primenom statina. Neki od toksičnih efekata bili su izraženiji od onih zabeleženih tokom primene statina u monoterapiji. Ovo se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama do kojih dolazi tokom istovremene terapije. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod pacova je zabeležena miopatija tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta veće od vrednosti PIK za statine i 500 do 2000 puta veće od vrednosti PIK za aktivne metabolite).

U seriji *in vivo* i *in vitro* istraživanja ezetimib, primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

Istovremena primena ezetimiba i statina nije imala teratogeni efekat kod pacova. Kod skotnih zečica uočen je manji broj deformiteta skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni pršljenovi, smanjen broj kaudalnih pršljenova).

Rosuvastatin: Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, ispitivanja genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu procenjivani specifični testovi za efekat na hERG. Neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih studija, ali su primećene kod životinja pri vrednostima izloženosti sličnim kliničkoj izloženosti: u ispitivanjima toksičnosti nakon primene ponovljenih doza primećene su histopatološke promene na jetri, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina, a uočene su kod miševa, pacova i, u nešto manjoj meri, u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama, kod majmuna i pasa, uočeno je toksično dejstvo na testise. Reproductivna toksičnost, pri dozama toksičnim za majku kod kojih je sistemska izloženost leku bila nekoliko puta veća od izloženosti pri terapijskim dozama, je bila očigledna kod pacova

kod kojih je uočen smanjen broj mladunaca u okotu, smanjena telesna masa mladunaca i smanjeno preživljavanje mladunčadi.

Ezetimib: Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedelje (u dozi od $\geq 0,03$ mg/kg dnevno), koncentracija holesterola u cističnom kanalu i žučnoj kesici porasla je sa 2,5 na 3,5. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba i do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze, ili drugih efekata na jetru i žuč. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka za ljude. Ipak, ne može se isključiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanih sa davanjem ezetimiba u terapijskim dozama.

Ezetimib nije ispoljio nikakav efekat na plodnost mužjaka ili ženki pacova, niti se pokazao teratogenim kod pacova ili zečeva, i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod skotnih ženki pacova i zečeva koje su primale višekratne doze leka od 1000 mg/kg na dan. Istovremena primena ezetimiba i lovastatina dovela je do smrtonosnih efekata na embrion.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro kapsule tvrde (rosuvastatin tableta):

Celuloza, mikrokristalna silikonizovana (celuloza, mikrokristalna i silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551));

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551);

Magnezijum-stearat (E572);

Jezgro kapsule tvrde (ezetimib tableta):

Povidon (E1201);

Kroskarmeloza-natrijum (E468);

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Manitol (E421);

Natrijum-laurilsulfat (E514);

Hidroksipropilceluloza niskosupstituisana (E463).

Omotač kapsule tvrde:

Olitor 10 mg/10 mg:

Kapa i telo kapsule:

gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid (E171); želatin.

Olitor 20 mg/10 mg:

Kapa kapsule:

gvožđe(III)-oksid, crveni (E172); titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); želatin.

Telo kapsule:

gvožđe(III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid (E171); želatin.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister sa 10 kapsula tvrdih.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa 10 kapsula tvrdih (ukupno 30 kapsula tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Servier d.o.o.
Milutina Milankovića 11a
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03503-16-001

515-01-03504-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

16.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.