**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Refidoro

5 mg/10 mg film tablete

10 mg/10 mg film tablete

20 mg/10 mg film tablete

40 mg/10 mg film tablete

*rosuvastatin/ezetimib*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Refidoro, 5 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro, 10 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro, 20 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Lijek Refidoro 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg film tablete sadrži 200,5 mg laktoze, monohidrat.

Lijek Refidoro 40 mg/10 mg film tablete sadrži 205,5 mg laktoze, monohidrat.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Refidoro, 5 mg/10 mg, film tablete

Svijetložute, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „EL 5“ na jednoj strani.

Refidoro, 10 mg/10 mg, film tablete

Bež, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „EL 4“ na jednoj strani.

Refidoro, 20 mg/10 mg, film tablete

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „EL 3“ na jednoj strani.

Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „EL 2“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

**4.1. Terapijske indikacije**

Primarna hiperholesterolemija

Lijek Refidoro, je indikovan za supstitucionu terapiju kod odraslih pacijenata kojima je stanje adekvatno kontrolisano rosuvastatinom i ezetimibom primjenjenim istovremeno i u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi i to kao dodatak dijeti za liječenje primarne hiperholesterolemije.

Prevencija kardiovaskularnih događaja

Lijek Refidoro, je indikovan za supstitucionu terapiju kod odraslih pacijenata kojima je stanje adekvatno kontrolisano rosuvastatinom i ezetimibom primjenjenim istovremeno i u istim dozama kao i u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi, za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

Pacijent mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje vrijednost lipida, koje se mora pridržavati i tokom terapije lijekom Refidoro.

Lijek Refidoro, nije pogodan kao inicijalna terapija. Početak terapije ili prilagođavanje doze, ako je potrebno, sprovodi se isklјučivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza, može se preći na fiksnu kombinaciju doza odgovarajuće jačine.

Pacijenti treba da primjenjuju onu jačinu koja odgovara prethodnom liječenju. Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

*Istovremena primjena sa sekvestrantima (odstranjivačima) žučnih kiselina*

Dozu lijeka Refidoro, treba uzeti ili ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata poslije primjene sekvestranta žučnih kiselina (pogledati dio 4.5)

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Refidoro kod djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovlјene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuke vezane za doziranje.

*Stariji pacijenti*

Kod pacijenata starijih od 70 godina preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg (pogledati dio 4.4). Kombinacija nije pogodna za započinjanje terapije. Započinjanje terapije ili prilagođavanje doze, ako je potrebno, sprovodi se isklјučivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza moguće je preći na primjenu fiksne kombinacije lijekova odgovarajuće jačine.

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)

preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Doza od 40 mg/10 mg kontraindikovana je kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Primjena lijeka Refidoro kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindikovana je u svim dozama (pogledati dijelove 4.3 i 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost 5 do 6). Terapija lijekom Refidoro ne preporučuje se kod pacijenata sa umjerenim (Child-Pugh vrijednost 7 do 9) ili teškim (Child-Pugh vrijednost veća od 9) oštećenjem funkcije jetre (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

Lijek Refidoro je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (pogledati dio 4.3).

*Rasa*

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu zabilježena je kod Azijata (pogledati dijelove 4.4 i 5.2).

Preporučena početna doza je 5 mg rosuvastatina kod pacijenata azijskog porekla. Lijek Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete je kontraindikovan kod tih pacijenata (pogledati dijelove 4.3 i 5.2).

*Genetski polimorfizam*

Poznati su specifični tipovi genetskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (pogledati dio 5.2). Za pacijente za koje se zna da imaju takve specifične tipove polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza.

*Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju*

Preporučena početna doza kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju je 5 mg rosuvastatina (pogledati dio 4.4). Kod nekih od ovih pacijenata lijek Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete je kontraindikovan (pogledati dio 4.3).

*Istovremena terapija*

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uklјučujući rabdomiolizu) povećava se kada se lijek Refidoro uzima istovremeno sa određenim lijekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usljed interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uklјučujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom, pogledati dijelove 4.4 i 4.5).

Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova i po potrebi ukoliko je neophodno razmotriti i privremeni prekid terapije lijekom Refidoro. U situacijama kada je istovremena primjena ovih lijekova sa Refidoro neizbježna, treba pažlјivo razmotriti korist i rizik od istovremene primjene kao i prilagođavanje doze rosuvastatina (pogledati dio 4.5).

Način primjene

Za oralnu upotrebu.

Lijek Refidoro treba uzimati jednom dnevno u isto vrijeme svakog dana, sa ili bez hrane. Tabletu treba progutati cijelu sa vodom.

**4.3. Kontraindikacije**

Lijek Refidoro je kontraindikovan:

* kod pacijenata preosjetlјivih na aktivne supstance (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo

koju od pomoćnih supstanci navedenu u dijelu 6.1,

* kod pacijenata sa aktivnim obolјenjem jetre, uklјučujući neobjašnjeno, trajno povećanje

vrijednost transaminaza u serumu ili bilo koje povećanje vrijednost transaminaza u serumu koje

je veće od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost (GGNV) (pogledati dio 4.4),

* tokom trudnoće i tokom dojenja kao i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste

odgovarajuće kontraceptivne mjere zaštite od trudnoće (pogledati dio 4.6),

* kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (pogledati dio 5.2),
* kod pacijenata sa miopatijom (pogledati dio 4.4),
* kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin (pogledati dio 4.5),
* kod pacijenta koji istovremeno uzimaju sofosbuvir/velpatasir/voksilaprevir (pogledati dio 4.5).

Doza od 40 mg/10 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za

miopatiju/rabdomiolizu. Ovi faktori uklјučuju:

* umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min);
* hipotiroidizam;
* ličnu ili porodičnu anamnezu sa nasljednim poremećajima mišića;
* raniju pojavu mišićne toksičnosti sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili

fibratima;

* zloupotrebu alkohola;
* situacije kada se može javiti povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi;
* pacijente azijatskog porijekla;
* istovremenu upotrebu fibrata (pogledati dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Djelovanje lijeka na skeletne mišiće

Efekti na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija i rijetko rabdomioliza zabilježeni su kod pacijenata liječenih rosuvastatinom sa svim dozama, a posebno sa dozama > 20 mg. Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, stopa prijavlјivanja rabdomiolize povezane sa rosuvastatinom tokom postmarketinškog praćenja veća je kod primjene doze od 40 mg.

Tokom postmarketinškog praćenja primjene ezetimiba, zabilježeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Međutim, rabdomioliza je veoma rijetko zabilježena kod pacijenata koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju, ili kao dodatnu terapiju uz druge lijekove 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 potvrđena na osnovu vrijednost kreatin kinaze, potrebno je odmah prekinuti terapiju lijekom Refidoro i bilo kojim drugim lijekovima 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 osjetlјivosti u mišićima (pogledati dio 4.8).

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba određivati nakon naporne fizičke aktivnosti ili kada postoji bilo kakav prihvatlјiv alternativni uzrok povećanja vrijednost CK koji može uticati na interpretaciju rezultata.

Ako su početne vrijednost CK značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost), radi potvrde nalaza mjerenje treba ponoviti u roku od 5 do 7 dana. Ako ponovlјeno testiranje potvrdi da su početne vrijednost CK veće od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost, terapija se ne smije ni započeti.

Prije terapije

Lijek Refidoro, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uklјučuju:

- oštećenje funkcije bubrega,

- hipotireoidizam,

- ličnu ili porodičnu anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja,

- prethodno prisutno stanje mišićne toksičnosti tokom primjene nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,

- zloupotrebu alkohola,

- osobe starije od 70 godina,

- situacije u kojima može doći do povećanih koncentracija lijeka u plazmi (pogledati dijelove 4.2, 4.5 i 5.2),

- istovremenu primjenu fibrata.

Kod takvih pacijenata treba razmotriti rizik u odnosu na moguću korist od terapije i preporučuje se kliničko praćenje. Ako su vrijednost CK znatno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost), liječenje ne treba započinjati.

Tokom terapije

Pacijente treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su udruženi sa malaksalošću ili povišenom tjelesnom temperaturom. Kod tih pacijenata treba odrediti vrijednost CK. Terapiju treba prekinuti ukoliko su vrijednost CK znatno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost) ili ako su mišićni simptomi ozbilјni i svakodnevno izazivaju nelagodnost (čak i onda kada su vrijednost CK povećane manje od 5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednost). Ako se simptomi povuku, a vrijednost CK vrate u normalu, treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi i uz pažlјivo praćenje pacijenta.

Rutinsko praćenje vrijednost CK kod asimptomatskih pacijenata nije opravdano.

Vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vrijeme ili nakon terapije statinima, uklјučujući rosuvastatin. IMNM se klinički ispolјava proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrijednostima kreatin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

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

U kliničkim studijama nije bilo dokaza o povećanom dejstvu na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su istovremeno uzimali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije zabilježena je kod pacijenata koji su uzimali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline uklјučujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od pojave miopatije kada se uzima istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se kombinacija lijeka Refidoro i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednost lipida pri kombinovanoj primjeni lijeka Refidoro sa fibratima ili niacinom treba pažlјivo procjeniti u odnosu na potencijalne rizike takvih kombinacija. Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana kod istovremene primjene fibrata (pogledati dijelove 4.3, 4.5. i 4.8).

Lijek Refidoro ne smije da se primjenjuje kod pacijenata sa akutnim, ozbilјnim stanjima koja ukazuju na miopatiju, ili sa predisponirajućim faktorima za razvoj bubrežne insuficijencije kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Teške kožne neželјene reakcije

Tokom primjene rosuvastatina prijavlјene su teške kožne neželјene reakcije, uklјučujući Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS) i reakciju na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili fatalne. Za vrijeme propisivanja recepta, pacijente treba upozoriti na znake i simptome teških kožnih reakcija i pažlјivo ih pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, primjenu lijeka Refidoro treba odmah prekinuti i razmotriti alternativnu terapiju.

Ako je pacijent razvio ozbilјnu reakciju kao što je SJS ili DRESS, tokom primjene lijeka Refidoro, liječenje lijekom Refidoro ne smije se ponovo započeti kod ovog pacijenta ni u jednom trenutku.

Djelovanja na jetru

U kontrolisanim studijama istovremene primjene kod pacijenata koji su dobijali ezetimib sa statinom, zabilježeno je uzastopno povećanje vrijednost transaminaza (jednako ili 3 puta veće iznad gornje granice normalnih vrijednost).

Preporučuje se da se laboratorijski testovi funkcije jetre obave 3 mjeseca nakon započinjanja terapije rosuvastatinom. Ako su vrijednost transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednost, potrebno je obustaviti terapiju rosuvastatinom ili smanjiti primjenjenu dozu. Stopa prijavlјivanja ozbilјnih hepatičkih događaja (koji se uglavnom sastoje od povećanih hepatičkih transaminaza) nakon stavlјanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom prouzrokovanom hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, prije uvođenja terapije lijekom Refidoro treba liječiti primarno obolјenje.

Budući da nisu poznata djelovanja povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, tim pacijentima se ne preporučuje primjena lijeka Refidoro (pogledati dio 5.2).

Bolest jetre i alkohol

Lijek Refidoro treba primjenjivati oprezno kod pacijenata koji konzumiraju prekomjerne količine alkoholnih pića i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Djelovanja na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, uglavnom tubularnog porijekla, zabilježena kod pacijenata koji su liječeni većim dozama rosuvastatina, posebno dozom od 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao predznak akutne ili progresivne bolesti bubrega (pogledati dio 4.8). Stopa prijavlјivanja ozbilјnih bubrežnih događaja nakon stavlјanja lijeka u promet veća je kod primjene doze od 40 mg. U sklopu rutinskog praćenja pacijenata koji se liječe dozom od 40 mg treba razmotriti procjenu bubrežne funkcije.

Intersticijalna bolest pluća

Zabilježeni su izuzetni slučajevi intersticijalne bolesti pluća prilikom upotrebe nekih statina, posebno u dugotrajnim terapijama (pogledati dio 4.8). Simptomi bolesti mogu uklјučivati dispneu, neproduktivni kašalј i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne mase i povišenu tjelesnu temperaturu). Ukoliko se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti sa terapijom statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini kao grupa lijekova izazivaju povećanje vrijednost glukoze u krvi i kod nekih pacijenata sa visokim rizikom od nastanka dijabetesa, mogu da dovedu do takvih vrijednost hiperglikemije, koju treba liječiti kao dijabetes.

Međutim, smanjenje vaskularnog rizika primjenom 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 vrijednostma triglicerida, hipertenzijom) treba pratiti i klinički i biohemijski, a u skladu sa nacionalnim smernicama.

U studiji JUPITER ukupna prijavlјena učestalost dijabetes melitusa bila je 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u grupi pacijenata koja je dobijala placebo, uglavnom kod pacijenata kod kojih je vrijednost glukoze u krvi našte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Antikoagulansi

Ako se lijek Refidoro primjenjuje istovremeno sa varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulansom ili fluindionom, treba na odgovarajući način pratiti internacionalni normalizovani odnos (engl. *international normalized ratio, INR*) (pogledati dio 4.5).

Ciklosporin

Pogledati dijelove 4.3 i 4.5

Fibrati

Bezbjednost i efikasnost istovremene primjene ezetimiba i fibrata nije ustanovlјena (pogledati dijelove 4.3 i 4.5).

Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji uzimaju lijek Refidoro i fenofibrat, indikovani su pregledi žučne kese, a primjenu lijeka treba prekinuti (pogledati dijelove 4.5 i 4.8).

Fusidinska kiselina

Lijek Refidoro se ne smije uzimati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili u roku od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se primjena sistemske fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinom treba prekinuti tokom čitavog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (uklјučujući neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su u kombinaciji dobijali fusidinsku kiselinu i statine (pogledati dio 4.5). Pacijente treba savjetovati da hitno potraže medicinsku pomoć ako osjete bilo koji simptom slabosti, bola ili osjetlјivosti u mišićima. Terapija statinima može ponovo da se uvede sedam dana nakon uzimanja posljednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim slučajevima, kada je potrebna dugotrajna sistemska primjena fusidinske kiseline, npr. u terapiji ozbilјnih infekcija, potrebu za istovremenom primjenom lijeka Refidoro i fusidinske kiseline treba razmotriti isklјučivo od slučaja do slučaja i primjenjivati je pod pažlјivim medicinskim nadzorom.

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu je primjećena kod ispitanika koji su dobijali rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji sa ritonavirom. Treba uzeti u obzir i korist od smanjenja nivoa lipida primjenom rosuvastatina kod pacijenata sa HIV infekcijom koji su na terapiji inhibitorima proteaze i potencijal za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom uvođenja i titracije doza rosuvastatina kod pacijenata koji se liječe inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primjena sa određenim inhibitorima proteaze, bez prethodnog prilagođavanja doze rosuvastatina (pogledati dijelove 4.2 i 4.5).

Rasa

Farmakokinetičke studije rosuvastatina pokazuju povećanu izloženost rosuvastatinu kod Azijata u poređenju sa pripadnicima bijele rase (pogledati dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Refidoro kod djece mlađe od 18 godina još uvek nisu ustanovlјene, pa se stoga primjena lijeka ne preporučuje kod te starosne grupe.

**Lijek Refidoro sadrži laktozu**

Pacijenti sа rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, totalnim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Kontraindikacije

Ciklosporin: Istovremena primjena lijeka Refidoro sa ciklosporinom je kontraindikovana zbog rosuvastatina (pogledati dio 4.3). Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, vrijednosti PIK-a za rosuvastatin su bile prosječno 7 puta veće od onih koje su primjećene kod zdravih ispitanika (pogledati dio 4.3). Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

U ispitivanju koje je sprovedeno na osam pacijenata nakon transplantacije bubrega, koji su primali stabilnu dozu ciklosporina, a kod kojih je klirens kreatinina bio > 50 ml/min, jednokratna primjena ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrijednosti PIK-a 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 ispitanici koji su primali samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju, jedan pacijent sa transplantiranim bubregom i teškom insuficijencijom bubrega koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova, ispolјio 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 ispitanika, primjena ezetimiba u dozi od 20 mg dnevno, tokom 8 dana, sa jednokratnom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana ispitivanja, rezultiralo je prosječnim povećanjem PIK vrijednosti ciklosporina od 15 % (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u poređenju sa jednokratnom primjenom samog ciklosporina u dozi od 100 mg. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje djelovanja istovremeno primjenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu kod pacijenata sa transplantiranim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primjena inhibitora proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (pogledati dio 4.5 Tabela 1). Na primjer, u farmakokinetičkom istraživanju istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinovanog lijeka sa dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira / 100 mg ritonavira) kod zdravih ispitanika bila je povezana sa približno trostrukim povećanjem vrijednosti PIK-a rosuvastatina, odnosno sedmostrukim povećanjem vrijednosti Cmax rosuvastatina. Istovremena primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se uzeti u obzir samo poslije pažlјivog razmatranja prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (pogledati dijelove 4.2, 4.4 i 4.5, Tabela 1).

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uklјučujući transporter hepatičkog preuzimanja OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primjena lijeka Refidoro sa lijekovima koji inhibiraju ove transportne proteine može da dovede do povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (pogledati dijelove 4.2, 4.4, i 4.5, Tabela 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za smanjenje nivoa lipida: Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja vrijednost Cmax i PIK-a rosuvastatina (pogledati dio 4.4). Istovremena primjena gemfibrozila blago je povećala ukupne koncentracije ezetimiba (približno 1,7 puta).

Na osnovu podataka dobijenih iz studije specifičnih interakcija, ne očekuje se relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, međutim moguća je farmakodinamska interakcija. Istovremena primjena fenofibrata blago je povećala ukupne koncentracije ezetimiba (približno 1,5 puta).

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozi za snižavanje lipida (> ili jednake 1 g/dan) povećavaju rizik za pojavu miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerovatno zato što i sami mogu da prouzrokuju miopatiju ako se primjenjuju kao monoterapija.

Kod pacijenata koji dobijaju fenofibrat i ezetimib ljekari treba da budu svjesni mogućeg rizika za razvoj holelitijaze i obolјenja žučne kese (pogledati dijelove 4.4 i 4.8). Ako se sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji uzimaju ezetimib i fenofibrat, potrebno je uraditi testove kako bi se utvrdilo u kakvom je stanju žučna kesa, a terapiju treba prekinuti (pogledati dio 4.8). Istovremena primjena ezetimiba i drugih fibrata nije ispitana. Fibrati mogu povećati izlučivanje holesterola u žuč, što može dovesti do pojave holelitijaze. U studijama na životinjama, ezetimib je u nekim slučajevima doveo do povećanja koncentracije holesterola u žuči, ali ne kod svih životinjskih vrsta (pogledati dio 5.3). Rizik od nastanka kamena u žuči udružen sa terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isklјučiti.

Doza od 40 mg/10 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

Fusidinska kiselina: Rizik od miopatije, uklјučujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom sistemskom primjenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da se radi o farmakodinamskoj ili farmakokinetičkoj, ili i jednoj i drugoj) nije poznat. Prijavlјeni su slučajevi rabdomiolize (uklјučujući nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je terapija sistemskom fusidinskom kiselinom neophodna, primjenu rosuvastatina treba prekinuti tokom cjelokupnog trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Takođe pogledati dio 4.4.

Ostale interakcije

Antacidi: Pri primjeni rosuvastatina istovremeno sa suspenzijom antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid smanjila se koncentracija rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo se ublažilo kada je antacid primjenjivan 2 sata poslije primjene rosuvastatina. Klinički značaj te interakcije nije ispitan.

Istovremena primjena antacida smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba, ali nije imala nikakav uticaj na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina resorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Eritromicin: Istovremena primjena rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja PIK0-t od 20% i smanjenja maksimalne koncentracije Cmax rosuvastatina od 30%. Ova interakcija može biti posljedica povećanog motiliteta crijeva izazvanog eritromicinom.

Enzimi citohroma P450: Rezultati studije *in vitro* i *in vivo* pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citohroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slab supstrat tih izoenzima. Zbog toga se ne očekuju interakcije među lijekovima koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citohromom P450. Nisu zabilježene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

U pretkliničkim studijama pokazano je da ezetimib ne indukuje enzim citohrom P450 koji učestvuje u metabolizmu lijekova. Nisu primjećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje je poznato da se metabolišu citohromima P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferazom.

Tikagrelor: Tikagrelor može uticati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od akumulacije rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima je istovremena primena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja funkcije bubrega, povećanja nivoa CPK i rabdomiolize.

Antagonisti vitamina K: Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulans) može dovesti do povećanja Međunarodnog normalizovanog odnosa INR-a (engl. International Normalized Ratio – INR). Prekid terapije, ili titriranje smanjivanjem doze rosuvastatina, mogu da dovedu do smanjenja INR. U tim situacijama poželјno je odgovarajuće praćenje vrijednost INR.

Istovremena primjena ezetimiba (10mg jednom dnevno) nije imala značajnog uticaja na bioraspoloživost varfarina i na protrombinsko vrijeme u studiji na dvanaest zdravih odraslih muškaraca. Međutim, u periodu nakon stavlјanja lijeka u promet, bilo je izveštaja o povećanim vrijednostma Međunarodnog normalizovanog odnosa (INR) kod pacijenata koji su primali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se lijek Refidoro daje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulans ili fluindion, potrebno je da se obezbjedi odgovarajuće praćenje vrijednost INR (pogledati dio 4.4).

Oralni kontraceptivi i hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodi do povećanja PIK vrijednosti etinilestradiola za 26%, a norgestrela za 34%. Ove povećane koncentracije u plazmi treba imati na umu kada se bira doza oralnog kontraceptiva. Nema podataka o farmakokinetici za osobe koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST, pa se ne mogu isklјučiti slična djelovanja.

Međutim, ova kombinacija je bila dosta primjenjivana na ženama u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosila.

U kliničkim studijama interakcija lijekova, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel).

Holestiramin: Istovremena primjena sa holestiraminom dovela je do pada srednje vrijednost površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Ukoliko se holestiraminu doda ezetimib, usljed njihove interakcije može da dođe do slabijeg dodatnog smanjenja vrijednost holesterola u lipoproteinima niske gustine (LDL-C) (pogledati dio 4.2).

Ezetimib/rosuvastatin: Pri primjeni 10 mg rosuvastatina istovremeno sa 10 mg ezetimiba PIK vrijednost rosuvastatina povećala se za 1,2 puta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Ne može se isklјučiti farmakodinamska interakcija rosuvastatina i ezetimiba u smislu neželјenih djelovanja (pogledati dio 4.4).

Ostali lijekovi: Na osnovu rezultata studije specifičnih interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija rosuvastatina i digoksina.

U kliničkim studijama interakcija lijekova, tokom istovremene primjene, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin pri istovremenoj primjeni sa ezetimibom nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

**Interakcije koje zahtjevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (vidjeti Tabelu 1):**

Kada je neophodna istovremena primjena rosuvastatina sa drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, moraju se prilagoditi doze rosuvastatina. Započnite sa dozom od 5 mg rosuvastatina jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (PIK) približno 2 puta ili veće. Maksimalna dnevna doza rosuvastatina se mora prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne bude veća od izloženosti sa dnevnom dozom rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez interreagujućih lijekova, na primjer, doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 put).

Tabela 1. Djelovanja istovremeno primjenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; u opadajućem redoslijedu) iz objavlјenih kliničkih ispitivanja

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Režim doziranja interreagujućeg lijeka** | **Režim doziranja**  **rosuvastatina** | **Promjena vrijednosti PIK\* rosuvastatina** |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno, 15 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 7.4-puta ↑ |
| Ciklosporin 75 mg do 200 mg, dva puta dnevno, 6 mjeseci | 10 mg, jednom dnevno, 10 dana | 7.1-puta ↑ |
| Darolutamid 600 mg dva puta dnevno, 5 dana | 5 mg pojedinačna doza | 5.2-puta ↑ |
| Regorafenib 160 mg, jednom dnevno, 14 dana | 5 mg pojedinačna doza | 3.8-puta ↑ |
| Atanazavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno, 8 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 3.1-puta ↑ |
|  |  |  |
| Velpatasvir 100 mg jednom dnevno | 10 mg, pojedinačna doza | 2.7-puta ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150  mg/ritonavir 100 mg jednom  dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana | 5 mg, pojedinačna doza | 2.6-puta ↑ |
| Teriflunomid | nepoznato | 2.5-puta ↑ |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jednom dnevno, 11 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 2.3-puta ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana | 5 mg jednom dnevno, 7 dana | 2.2-puta ↑ |
| Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 17 dana | 20 mg jednom dnevno, 7 dana | 2.1-puta ↑ |
| Kapmatinib 400 mg dva puta dnevno | 10 mg, pojedinačna doza | 2.1-puta ↑ |
| Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, i dodatno 75 mg nakon 24 sata | 20 mg, pojedinačna doza | 2-puta ↑ |
| Fostamatinib 100 mg dva puta dnevno | 20 mg pojedinačna doza | 2.0-puta ↑ |
| Febuksostat 120 mg jednom dnevno | 10 mg, pojedinačna doza | 1.9-puta ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana | 80 mg, pojedinačna doza | 1.9-puta ↑ |
| Eltrombopag 75 mg jednom dnevno, 5 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 1.6-puta ↑ |
| Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 7 dana | 10 mg jednom dnevno, 7 dana | 1.5-puta ↑ |
| Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 11 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 1.4-puta ↑ |
| Dronedaron 400 mg dva puta dnevno | Nije dostupno | 1.4-puta ↑ |
| Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana | 10 mg, pojedinačna doza | 1.4-puta ↑\*\* |
| Ezetimib 10 mg jednom dnevno, 14 dana | 10 mg, jednom dnevno, 14 dana | 1.2-puta ↑\*\* |
| Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 8 dana | 10 mg, pojedinačna doza | ↔ |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana | 40 mg, 7 dana | ↔ |
| Silimarin 140 mg tri puta dnevno, 5 dana | 10 mg, pojedinačna doza | ↔ |
| Fenofibrat 67 mg tri puta dnevno, 7 dana | 10 mg, 7 dana | ↔ |
| Rifampin 450 mg jednom dnevno, 7 dana | 20 mg, pojedinačna doza | ↔ |
| Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno, 7 dana | 80 mg, pojedinačna doza | ↔ |
| Flukonazol 200 mg jednom dnevno, 11 dana | 80 mg, pojedinačna doza | ↔ |
| Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana | 80 mg, pojedinačna doza | 20% ↓ |
| Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana | 20 mg, pojedinačna doza | 47% ↓ |

\*Podaci koji su dati u obliku promjena od x puta predstavlјaju prost odnos između kombinovane primjene i samostalne primjene rosuvastatina. Promjena data u obliku % promjene predstavlјa % razlike u odnosu na samostalnu primjenu rosuvastatina. Povećanja su naznačena kao "↑", bez promjene kao "↔", a smanjenja kao "↓".

\*\*Sprovedeno je nekoliko studija sa različitim dozama rosuvastatina, u tabeli su prikazani

najznačajniji odnosi.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lijek Refidoro je kontraindikovan u periodu trudnoće i dojenja (pogledati dio 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu treba da primjenjuju odgovarajuće kontraceptivne mjere.

Trudnoća

*Rosuvastatin:*

Budući da su holesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, moguć potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze, veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pružaju ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (pogledati dio 5.3). Ukoliko dođe do trudnoće tokom uzimanja lijeka Refidoro, terapiju treba odmah prekinuti.

*Ezetimib:*

Nema raspoloživih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba u periodu trudnoće.

Ispitivanja ezetimiba na životinjama, primjenjenog kao monoterapija, nisu pokazala direktno ili indirektno štetno dejstvo lijeka na trudnoću, razvoj embriona i fetusa, porođaj, ili postnatalni razvoj (pogledati dio 5.3).

Dojenje

*Rosuvastatin:*

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju rosuvastatina u majčino mlijeko (pogledati dio 4.3).

*Ezetimib:*

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o uticaju ezetimiba ili rosuvastatina na plodnost kod lјudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pacova, rosuvastatin u većim dozama pokazao je toksični uticaj na testise kod majmuna i pasa (pogledati dio 5.3)

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Refidoro nema, ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju rosuvastatina i/ili ezetimiba na sposobnosti prilikom upravlјanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravlјanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da tokom primjene ovog lijeka, može da dođe do pojave vrtoglavice.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Sažetak bezbjednosnog profila

Neželјene reakcije koje se javlјaju pri uzimanju rosuvastatina su obično blage i prolazne.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata liječenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželјenih reakcija.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedelјa, 2396 pacijenata je uzimalo 10 mg ezetimiba

jednom na dan kao monoterapiju, 11308 pacijenata u kombinaciji sa statinom a 185 pacijenata u

kombinaciji sa fenofibratom. Neželјene reakcije su obično bile blage i prolazne. Ukupna incidenca neželјenih djelovanja bila je slična kod grupa koje su primale ezetimib i placebo. Slično tome, stopa prekida učestvovanja u studiji zbog neželјenih iskustava takođe je bila slična između grupa koje su primale ezetimib i placebo.

Tabelarna lista neželјenih reakcija

Tabela ispod prikazuje učestalost neželјenih reakcija. Frekvence su definisane na sljedeći način: veoma često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do<1/100), rijetko (≥1/10000 do <1/1000), veoma rijetko (<1/10000), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

| **MedDRA klasifikacija po sistemima organa** | **Često** | **Povremeno** | **Rijetko** | **Veoma rijetko** | **Nepoznato** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* |  |  | trombocitopenija2 |  | trombocitopenija5 |
| *Poremećaji imunog sistema* |  |  | reakcije preosjetlјivosti uklјučujući angioedem2 |  | reakcije preosjetlјivosti (uklјučujući osip, urtikariju,  anafilaksu i angioedem)5 |
| *Endokrini poremećaji* | dijabetes melitus1,2 |  |  |  |  |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* |  | smanjen apetit3 |  |  |  |
| *Psihijatrijski poremećaji* |  |  |  |  | depresija2,5 |
| *Poremećaji nervnog sistema* | glavobolјa2,4  vrtoglavica2 | parestezija4 |  | polineuropatija2,  gubitak  pamćenja2 | periferna  neuropatija2,  poremećaj  spavanja  (uklјučujući  nesanicu i  noćne more)2  vrtoglavica  parestezija 5  mijastenija gravis |
| *Poremećaji oka* |  |  |  |  | okularna mijastenija |
| *Vaskularni poremećaji* |  | naleti vrućine3, hipertenzijaa |  |  |  |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* |  | kašalј3 |  |  | kašalј2, dispnea2,5 |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | konstipacija2, mučnina2,  bol u  abdomenu2,3,  dijareja3  flatulencija3 | dispepsija3,  gastroezofagealna  refluksna bolest3,  mučnina3,  suva usta4,  gastritis | pankreatitis2 |  | dijareja2, pankreatitis5, konstipacija5 |
| *Hepatobilijarni poremećaji* |  |  | povećanje vrijednost transaminaze jetre2 | žutica2, hepatitis2 | hepatitis5, holelitijaza5, holecistitis5 |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* |  | pruritus2,4, raš2,4, urtikarija2,4 |  |  | Stevens-Johnson-ov sinrom2, multiformni eritem5  reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS),  eritema multiforme |
| *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva* | mijalgija2,4 | atralgija3, grčevi u mišićima3, bol u vratu3, bol u leđima4, slabost mišića4, bolovi u ekstremitetima4 | Miopatija  (uklјučujući miozitis)2, rabdomioliza2, sindrom sličan lupusu2, ruptura mišića2 | Artra-lgija2 | imuno  posredovana  nekrotizirajuća  miopatija2,  poremećaji  tetiva, ponekad  komplikovani  rupturom2, miopatija/rabdomioliza5 (pogledati dio 4.4) |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* |  |  |  | Hematu-rija2 |  |
| *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki* |  |  |  | ginekomastija2 |  |
| *Opšti*  *poremećaji i*  *reakcije na*  *mjestu primjene* | astenija2, umor3 | bol u grudnom košu3, bolovi3 astenija4, periferni edem4 |  |  | edem2, astenija5 |
| *Ispitivanja* | Povećane vrijednost ALT i/ili AST4 | ALT i/ili AST povećane vrijednost3, povećan nivo CPK 3, povećanje gamaglutamiltransferaze3, abnormalni rezultati testova funkcije jetre3 |  |  |  |

1 Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (vrijednost glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/l, BMI >30 mg/m2, povećane vrijednost triglicerida, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin

2 Profil neželјenih reakcija rosuvastatina na osnovu podataka iz kliničkih studija i ekstenzivnog postmarketinškog iskustva.

3 Ezetimib kao monoterapija. Neželјene reakcije bile su češće bilježene kod pacijenata koji su uzimali ezetimib (N=2396) nego u grupi koja je uzimala placebo (N=1159)

4 Primjena ezetimiba sa statinom. Neželјene reakcije bile su češće bilježene kod pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib i statin (N=11308) nego u grupi koja je primala samo statin (N=9361).

5 Dodatne neželјene reakcije na ezetimib, prijavlјene tokom postmarketinškog praćenja (sa ili bez statina).

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželјenih reakcija na lijek ima

tendenciju da bude dozno zavisna.

*Djelovanja na bubrege:* Proteinurija, otkrivena testom sa tračicom i pretežno tubularna po porijeklu, zabilježena je kod pacijenata liječenih rosuvastatinom. Promjene u koncentraciji proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima, do vrijednost od ++ ili više, zabilježene su u nekom trenutku tokom liječenja kod <1% pacijenata liječenih dozama od 10 mg i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata liječenih sa 40 mg. Manje povećanje vrijednost od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima do vrijednost od + primjećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjila ili nestala spontano, sa nastavkom terapije.

Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i dosadašnjih podataka nakon stavlјanja lijeka u promet, nije utvrđena uzročna povezanost proteinurije i akutnog ili progresivnog obolјenja bubrega.

Hematurija je takođe bila zabilježena kod pacijenata liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost ove pojave niska.

*Djelovanja na skeletne mišiće:* Djelovanja na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uklјučujući miozitis) i rijetko rabdomioliza, sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje, zabilježeni su tokom primjene svih doza rosuvastatina, a posebno doza većih od 20 mg.

Povećanje vrijednost kreatin kinaze zavisno od doze zabilježeno je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatskom i prolaznom povećanju. Ako su vrijednost kreatin kinaze povećane (> 5 x iznad gornje granice normalnih vrijednost), terapiju treba obustaviti (pogledati dio 4.4).

*Djelovanja na jetru:* Kao i tokom primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, kod manjeg broja

pacijenata koji su uzimali rosuvastatin zabilježeno je povećanje vrijednost transaminaza zavisno od doze; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatskom i prolaznom povećanju.

*Sljedeće neželјene reakcije zabilježene su pri primjeni nekih statina:*

* Seksualna disfunkcija
* Izuzetni slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno kod dugotrajne terapije (pogledati dio 4.4).

Stopa prijava rabdomiolize, ozbilјnih renalnih događaja i ozbilјnih hepatičkih događaja (karakterisanih uglavnom povišenim vrijednostma transaminaza jetre) je veća kod doze rosuvastatina od 40 mg.

*Laboratorijske vrijednost*

U kontrolisanim kliničkim monoterapijskim studijama učestalost klinički značajnih povećanja vrijednost transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥3 puta iznad gornje granice normalne vrijednost, uzastopno) bilo je slično među grupama koje su uzimale ezetimib (0,5%) i placebo (0,3%). U studijama istovremene primjene zabilježeno je povećanje uz učestalost od 1,3% kod pacijenata liječenih ezetimibom i statinom i 0,4% kod pacijenata koji su primali samo statin. Ova povećanja su uglavnom bila asimptomatska i nisu bila povezana sa holestazom, a vrijednost su se vratile na početne nakon prekida ili nastavlјanja kontinuirane terapije (pogledati dio 4.4).

U kliničkim studijama prijavlјene su povećane vrijednost kreatin fosfokinaze (CPK) više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost 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, kao i kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su istovremeno primali ezetimib sa statinom u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije zabilježen porast miopatije ili rabdomiolize povezan sa primjenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (pogledati dio 4.4).

*Pedijatrijska populacija*

Bezbjednost i efikasnost primjene lijeka Refidoro kod djece mlađe od 18 godina još nisu utvrđene (pogledati dio 5.1).

*Rosuvastatin:*

Povećanje kreatin kinaze >10x iznad gornje granice normalnih vrijednost i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti zabilježeni su češće u jednoj 52-nedelјnoj kliničkoj studiji kod djece i adolescenata nego kod odraslih pacijenata. U drugim aspektima je bezbednosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata bio sličan kao i kod odraslih.

*Ezetimib:*

U jednoj studiji u koju su bili uklјučeni pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina) sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (n=138) povećanje vrijednost ALT i/ili AST (≥3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost) zabilježene su kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib u poređenju sa 0% pacijenata u grupi koja je uzimala placebo. Nije bilo povećanih vrijednost kreatin fosfokinaze (≥10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost). Nije bilo prijavlјenih slučajeva miopatije.

U jednoj zasebnoj studiji koja je obuhvatala adolescente (uzrasta od 10 do 17 godina) sa familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom (n=248), povećane vrijednost ALT i/ili AST (≥3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednost, uzastopno) zabilježene su kod 3% pacijenata (4 pacijenta) koji su uzimali ezetimib/simvastatin u odnosu na 2% (2 pacijenta) koji su uzimali samo simvastatin; ove vrijednost su iznosile 2% (2 pacijenta) i 0% za povećane vrijednost CPK (≥ 10x iznad gornje granice normalnih vrijednost). Nije bilo prijavlјenih slučajeva miopatije. Ova ispitivanja nisu bila pogodna za upoređivanje rijetkih neželјenih reakcija na lijekove.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

U slučaju predoziranja potrebno je primjeniti simptomatsko liječenje i suportivne mere.

*Ezetimib*

U kliničkim ispitivanjima, primjena ezetimiba od 50 mg/dnevno kod 15 zdravih ispitanika i do 14 dana ili 40 mg/dnevno kod 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i do 56 dana, bila je uopšteno dobro tolerisana. Kod životinja nije primjećena toksičnost nakon pojedinačnih oralnih doza od 5 000 mg/kg ezetimiba kod pacova i miševa i 3 000 mg/kg kod pasa.

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom. Većina njih nije bila povezana sa neželјenim reakcijama. Prijavlјene neželјene reakcije nisu bile ozbilјne.

*Rosuvastatin*

Potrebno je pratiti funkciju jetre i nivoe CK-a. Hemodijaliza vjerovatno ne bi bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

*Farmakoterapijska grupa*: lijekovi koji modifikuju lipide u serumu, kombinacije; Kombinacije različitih lijekova koji modifikuju lipide

*Oznaka Anatomsko terapijske klasifikacije (ATC)***:** C10BA06

Mehanizam djelovanja

Lijek Refidoro sadrži ezetimib i rosuvastatin, dva jedinjenja koja smanjuju vrijednost lipida i imaju komplementarne mehanizme djelovanja. Lijek Refidoro smanjuje povišene vrijednost ukupnog holesterola (total C), LDL-holesterola (LDL-C), apolipoproteina B (ApoB), triglicerida (TG) i holesterola koji ne potiče iz HDL-C (non-HDL-C), i povećava vrijednost HDL-holesterola dvojnom inhibicijom resorpcije i sinteze holesterola.

*Rosuvastatin*

Mehanizam djelovanja

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 mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, koja je istovremeno i cilјni organ za smanjenje nivoa holesterola.

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

Farmakodinamska djelovanja

Rosuvastatin smanjuje povećane nivoe LDL holesterola, ukupni holesterol i trigliceride i povećava nivoe HDL holesterola. On takođe smanjuje vrijednost ApoB, holesterol koji ne potiče iz HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG a povećava vrijednost ApoA-I (vidjeti Tabelu 2). Rosuvastatin takođe smanjuje odnose LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i odnos nonHDL-C/HDL-C kao i odnos ApoB/ApoA-I.

Tabela 2: Odgovor na dozu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb)

(prilagođen srednji procenat promjene u odnosu na osnovne vrijednost)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doza | N | LDL-C | Total-C | HDL-C | TG | nonHDL-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 je postignuto u roku od nedelјu dana od početka primjene lijeka, a 90% maksimalnog

odgovora postiže se u roku od 2 nedelјe. Maksimalni odgovor se obično postiže za 4 nedelјe i potom dalјe održava.

*Ezetimib*

Mehanizam djelovanja

Ezetimib predstavlјa novu klasu jedinjenja za snižavanje lipida koji selektivno inhibira intestinalnu resorpciju holesterola i povezanih bilјnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan, ima mehanizam djelovanja koji se razlikuje od drugih klasa jedinjenja za snižavanje holesterola (npr. statini, sekvestranti žučne kiseline [smole], derivati fibrinske kiseline i bilјni stanoli). Molekularni cilј ezetimiba je transporter sterola NPC1L1 (engl. Niemann- Pick C1-Like 1), koji je odgovoran za intestinalno preuzimanje holesterola i fitosterola.

Ezetimib koji se lokalizuje na mikroresicama tankog crijeva i inhibira resorpciju holesterola dovodi do smanjenja prenosa intestinalnog holesterola u jetru, statini smanjuju sintezu holesterola u jetri i zajedno sa ovim odvojenim mehanizmom obezbjeđuju komplementarno smanjenje holesterola. U kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 nedelјe sa 18 hiperholesterolemičkih pacijenata, ezetimib je inhibirao intestinalnu resorpciju holesterola za 54% u poređenju sa placebom.

Farmakodinamska djelovanja

Izvršena je serija pretkliničkih ispitivanja da bi se odredila selektivnost ezetimiba za inhibiranje resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpcijuobilježenog [14C]-holesterola bez djelovanja na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil-estradiola ili vitamina A i D rastvorlјivih u mastima.

U epidemiološkim ispitivanjima je utvrđeno da kardiovaskularni morbiditet i mortalitet variraju u direktnoj zavisnosti od ukupnog i LDL holesterola i da su obrnuto proporcionalni koncentraciji HDL holesterola. Primjena ezetimiba sa statinom je efikasna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenta sa koronarnom bolešću srca i događajima povezanim sa akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

*Rosuvastatin/ezetimib kombinacija*

Klinička efikasnost

U 6-nedelјnom, randomizovanom, dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, procjenjivana je bezbjednost i efikasnost ezetimiba 10 mg, koji je primjenjivan 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 ezetimib, primjenjivan kao dopuna terapiji rosuvastatinom u stabilnoj dozi od 5 mg ili 10 mg, smanjuje vrijednost LDL holesterola za 21%. Nasuprot tome, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg, dovelo je do smanjenja vrijednost 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 vrijednost LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 10 mg (razlika od 12,3%, p<0,001) i ezetimiba sa rosuvastatinom 10 mg smanjuje LDL holesterol više nego sam rosuvastatin 20 mg (razlika od 17,5% p<0,001).

Randomizovana studija u trajanju od šest nedelјa, dizajnirana je da ispita efikasnost i bezbjednost 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 cilјne vrijednost ATP III LDL holesterola (< 100 mg/dL, 94,0% prema 79,1%, p<0,001). U ovoj visoko-rizičnoj populaciji, rosuvastatin, u dozi od 40 mg, bio je efikasan u pobolјšanju aterogenog lipidnog profila.

U randomizovanoj, otvorenoj, 12-nedelјnoj studiji, ispitivane su vrijednost smanjene koncentracije LDL holesterola u svakoj terapijskoj grupi (rosuvastatin od 10 mg plus ezetimib od 10 mg, rosuvastatin od 20 mg/ezetimib od 10 mg, simvastatin od 40 mg/ezetimib od 10 mg, simvastatin od 80 mg/ezetimib od 10 mg). Smanjenje u odnosu na vrijednost prije početka ispitivanja kod primjene kombinovane terapije sa rosuvastatinom u malim dozama bilo je 59,7% što je značajno veće u odnosu na primjenu 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 primjene kombinovane terapije sa simvastatinom u velikim dozama (p<0,001).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata studije sa lijekom Refidoro, u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju povećanih vrijednost holesterola (pogledati dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

*Kombinovana terapija rosuvastatinom i ezetimibom*

Istovremena primjena 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 vrijednostima PIK rosuvastatina. Ne može da se isklјuči mogućnost farmakodinamskih interakcija između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu pojave neželјenih reakcija.

*Rosuvastatin*

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je oko 20%.

Distribucija: Rosuvastatin ekstenzivno prodire u jetru, koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL- holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin se metaboliše u ograničenoj meri (približno 10%). Studije metabolizma *in vitro* u humanim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citohromom P450. CYP2C9 je bio glavni izoenzim uklјučen u metabolizam rosuvastatina, a izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 su uklјučeni 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% aktivnosti cirkulišućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina se izlučuje u neizmjenjenom obliku u fecesu (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), dok se ostatak izlučuje urinom u nepromjenjenom obliku. Približno 5% se izlučuje u nepromjenjenom obliku u urinu. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi približno 19 sati. Poluvrijeme eliminacije se ne povećava pri višim dozama. Geometrijska sredina klirensa iz plazme iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%).

Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetri uklјučuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za izlučivanje rosuvastatina preko jetre.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu se povećava srazmerno sa dozom. Farmakokinetički parametri se nakon ponovlјenih dnevnih doza ne mijenjaju.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol: Nije bilo klinički relevantnog uticaja starosti i pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična ili niža nego kod odraslih pacijenata sa dislipidemijom (pogledati dio „Pedijatrijska populacija").

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijane PIK i Cmax kod

Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u poređenju sa ispitanicima bijele rase; kod Azijata indijskog porekla uočeno je približno 1,3 puta povećanje srednjih vrijednost PIK i Cmax.

Rezultati populacione farmakokinetičke analize nisu pokazali klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega: U istraživanju na ispitanicima koji su imali različite stepene oštećenja funkcije bubrega, blago do umjereno obolјenje bubrega nije imalo uticaja na koncentraciju rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) koncentracija rosuvastatina u plazmi je bila tri puta veća, a koncentracija N-desmetil metabolita devet puta veća nego kod zdravih ispitanika. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su 50% veće nego kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre: U istraživanju na ispitanicima koji su imali različite stepene oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali Child-Pugh vrijednost 7 ili manji. Međutim, kod dva ispitanika koji su imali Child-Pugh vrijednost 8, odnosno 9, uočeno je najmanje dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa ispitanicima koji su imali manju Child-Pugh vrijednost. Nema iskustva sa ispitanicima koji imaju Child-Pugh vrijednost veću od 9.

Genetski polimorfizam: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uklјučujući rosuvastatin,

uklјučuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata koji imaju polimorfizam gena

SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu.

Individualni polimorfizmi SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA su udruženi sa većom izloženošću rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije ustanovlјena u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza lijeka Refidoro.

Pedijatrijska populacija:

Dvije farmakokinetičke studije rosuvastatina (primjenjenog u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 do 17 ili 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) pokazale su da je izloženost lijeku kod pedijatrijskih pacijenata komparabilna ili manja od izloženosti kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu mogla se predvidjeti prema dozi i vremenu tokom 2-godišnjeg perioda.

*Ezetimib*

Resorpcija:

Nakon oralne primjene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj mjeri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrijednost maksimalne koncentracije u plazmi (Cmax) postiže se za 1-2 sata za ezetimib-glukuronid, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba, jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorlјivo u vodenim rastvorima koji su pogodni za injekcije.

Istovremena primjena 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:

Ezetimib i ezetimib-glukuronid se vezuju 99,7% i 88% do 92% za humane proteine u plazmi.

Biotransformacija:

Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crijevu i u jetri glukuronidnom konjugacijom (reakcija faze II), a zatim se izlučuje putem žuči. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I) je uočen kod svih ispitivanih vrsta. Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati lijeka uočeni u plazmi, čineći približno 10-20%, odnosno 80-90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib, i ezetimib-glukuronid, se sporo eliminišu iz plazme pri čemu je uočena značajna enterohepatična recirkulacija. Poluvrijeme ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi oko 22 sata.

Eliminacija:

Nakon oralne primjene ezetimiba označenog radioizotopom 14C ezetimiba (20 mg) kod lјudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% unijete radioaktivnosti izmjereno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo mjerlјivih vrijednost radioaktivnosti u plazmi.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol:

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi starijih pacijenata (≥ 65 godina) približno su dva puta više nego kod mlađih pacijenata (od 18 do 45 godina). Smanjenje LDL holesterola i bezbjednosni profil su komparabilni kod starijih i mlađih ispitanika tretiranih ezetimibom. Zbog toga kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze. Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su malo veće kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Smanjenje LDL holesterola i bezbjednosni profil ezetimiba su uporedivi kod muškaraca i žena koji dobijaju ezetimib. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu lijeka prema polu.

Oštećenje funkcije bubrega:

Nakon primjene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, srednja vrijednost klirensa kreatinina CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m2) srednja vrijednost PIK-a ukupnog ezetimiba povećala se oko 1,5 puta u odnosu na zdrave ispitanike (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 uklјučenog pacijenta (nakon transplantacije bubrega, a koji je primao više različitih lijekova, uklјučujući i ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

Oštećenje funkcije jetre:

Nakon primjene jednokratne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrijednost PIK-a za ukupni ezetimib povećala se oko 1,7 puta kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost 5 ili 6) u odnosu na zdrave ispitanike. Tokom 14-dnevnog ispitivanja sa višekratnim dozama ezetimiba (10 mg dnevno), kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost 7 do 9), srednja vrijednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko četiri puta veća prvog i četrnaestog dana u odnosu na zdrave ispitanike. Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh vrijednost >9), ne preporučuje se davanje lijeka Refidoro ovim pacijentima (pogledati dio 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod djece uzrasta ≥ 6 godina i kod odraslih osoba. Nema podataka o farmakokinetici lijeka kod djece mlađe od 6 godina. Klinička iskustva sa djecom i adolescentima uklјučuju pacijente sa familijarnom homozigotnom hiperholesterolemijom, familijarnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, ili sitosterolemijom.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U studijama istovremene terapije ezetimibom i statinima, zabilježena toksična djelovanja uglavnom su se odnosila na ona koja su tipično udružena sa statinima. Neka od tih djelovanja bila su izraženija od onih koja su zabilježena pri primjeni statina kao monoterapije. Ovo se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamskim interakcijama koje se javlјaju kod istovremene terapije. U kliničkim studijama nisu zabilježene ovakve interakcije.

Kod pacova je miopatija zabilježena tek pošto su bili izloženi dozama koje su bile nekoliko puta veće od humane terapijske doze (oko 20 puta veće od vrijednost PIK-a za statine i 500 do 2 000 puta veće od vrijednost PIK-a za aktivne metabolite).

U seriji *in vivo* i *in vitro* studija, ezetimib primjenjivan kao monoterapija ili istovremeno sa nekim od statina nije pokazao genotoksični potencijal. Nalazi testova na dugoročnu kancerogenost ezetimiba bili su negativni.

Istovremena primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod pacova. Kod skotnih ženki kunića uočen je manji broj deformiteta skeleta ploda (fuzija torakalnih i kaudalnih pršlјenova, smanjeni broj kaudalnih pršlјenova).

Rosuvastatin: Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih farmakoloških studija bezbjednosti primjene, genotoksičnosti i kancerogenosti nisu otkrili bilo kakav poseban rizik za lјude. Specifične studije djelovanja na hERG nisu sprovedene. Sljedeći neželјeni događaji nisu zabilježeni u kliničkim studijama, ali su zabilježeni kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima: u studijama toksičnosti ponovlјenih doza zabilježene su histopatološke promjene jetre, vjerovatno zbog farmakološkog djelovanja rosuvastatina, i to kod miševa, pacova i u manjoj mjeri djelovanja na žučnu kesu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama, kod majmuna i pasa, uočeno je toksično dejstvo na testise. Reproduktivna toksičnost, pri dozama toksičnim za majku kod kojih je sistemska izloženost lijeku bila nekoliko puta veća od izloženosti pri terapijskim dozama, je bila očigledna kod pacova kod kojih je uočen smanjen broj mladunaca u okotu, smanjena tjelesna masa mladunaca i smanjeno preživlјavanje mladunčadi.

Ezetimib: Studije hronične toksičnosti ezetimiba kod životinja nisu utvrdile cilјne organe toksičnih djelovanja. Kod pasa, koji su ezetimib primali četiri nedelјe (u dozi ≥ 0,03 mg/kg na dan), koncentracija holesterola u žuči žučne kese porasla je sa 2,5 na 3,5. Međutim, jednogodišnja studija sa dozama ezetimiba i do 300 mg/kg na dan kod pasa nije otkrila povećanu učestalost holelitijaze ili drugih efekata na jetru i žuč. Nije poznat značaj ovih podataka za lјude. Ipak, ne može se isklјučiti postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanih sa davanjem ezetimiba u terapijskim dozama.

Ezetimib nije imao nikakav uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pacova, niti je utvrđeno da ima teratogena djelovanja kod pacova ili kunića i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio placentalnu barijeru kod skotnih ženki pasova i kunića koje su primale višestruke doze lijeka od 1 000 mg/kg na dan. Primjena ezetimiba istovremeno sa lovastatinom dovela je do embrioletalnih efekata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

**6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete:

-Laktoza, monohidrat;

-Kroskarmeloza-natrijum;

-Povidon;

-Natrijum-laurilsulfat;

-Celuloza, mikrokristalna;

-Hipromeloza 2910;

-Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

-Magnezijum-stearat.

*Refidoro, 5 mg/10 mg, film tablete*

Film obloga tablete:

Opadry Yellow 02F220026 sadrži:

-Hipromeloza 2910;

-Makrogol 4000;

-Titan-dioksid;

-Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

-Talk;

-Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

*Refidoro, 10 mg/10 mg, film tablete*

Film obloga tablete:

Opadry Beige 02F270003 sadrži:

-Hipromeloza 2910;

-Titan-dioksid;

-Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

-Makrogol 4000;

-Talk.

*Refidoro, 20 mg/10 mg, film tablete*

Film obloga tablete:

VIVACOAT PC-2P-308 sadrži:

-Hipromeloza 6;

-Titan-dioksid;

-Talk;

-Makrogol 4000;

-Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

*Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete*

Film obloga tablete:

Opadry White OY-L-28900 sadrži:

-Laktoza, monohidrat;

-Hipromeloza 2910;

-Titan-dioksid;

-Makrogol 4000.

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25⁰C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Spolјašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

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

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. Proizvođač**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Refidoro, 5 mg/10 mg, film tablete: 04-07.3-1-659/22 od 06.12.2023. god.

Refidoro, 10 mg/10 mg, film tablete: 04-07.3-1-660/22 od 06.12.2023. god.

Refidoro, 20 mg/10 mg, film tablete: 04-07.3-1-661/22 od 06.12.2023. god.

Refidoro, 40 mg/10 mg, film tablete: 04-07.3-1-662/22 od 06.12.2023. god.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Decembar, 2023.