ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Co-Roswera – Ко-Росвера 10 mg/10 mg филм-обложени таблети
Co-Roswera – Ко-Росвера 20 mg/10 mg филм-обложени таблети
Co-Roswera – Ко-Росвера 40 mg/10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

10 mg/10 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 10,4 mg росувастатин калциум (еквивалентен на 10 mg росувастатин) и 10 mg езетимиб.
20 mg/10 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 20,8 mg росувастатин калциум (еквивалентен на 20 mg росувастатин) и 10 mg езетимиб.
40 mg/10 mg: Секоја филм-обложена таблета содржи 41,6 mg росувастатин калциум (еквивалентен на 40 mg росувастатин) и 10 mg езетимиб.

Ексципиенси со познато дејство:

	10 mg/10 mg филм-обложени таблети	20 mg/10 mg филм-обложени таблети	40 mg/10 mg филм-обложени таблети
лактоза	62,85 mg	62,85 mg	62,84 mg

Производот содржи траги на натриум.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета)

Таблетите Ко-Росвера од 10 mg/10 mg се бледо кафеникаво-жолти до бледо кафено-жолти, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети, со ознака R2 на едната страна на таблетата. Дијаметар на таблетата: приближно 10 mm.
Таблетите Ко-Росвера од 20 mg/10 mg се бледо розови, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети, со ознака R4 на едната страна на таблетата. Дијаметар на таблетата: приближно 10 mm.
Таблетите Ко-Росвера од 40 mg/10 mg се бледо сивкасто-виолетови до бледо сиво-виолетови, тркалезни, малку биконвексни филм-обложени таблети, со ознака R5 на едната страна на таблетата. Дијаметар на таблетата: приближно 10 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Примарна хиперхолестеролемија/хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија
Лекот Ко-Росвера е индициран како супституциона терапија како додаток на диетата и другите нефармаколошки третмани (на пр. вежбање, намалување на телесната тежина) за употреба кај возрасни пациенти со примарна хиперхолестеролемија (хетерозиготна фамилијарна и нефамилијарна) или хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, кои се соодветно контролирани со поединечните супстанции дадени истовремено на исто дозно ниво како и во комбинацијата на фиксна доза, но како посебни таблети.

Превенција на кардиоваскуларни настани
Лекот Ко-Росвера е индициран како супституциона терапија кај возрасни пациенти кои се соодветно контролирани со росувастатин и езетимиб дадени истовремено, со иста доза како и фиксно-дозната комбинација, но како посебни таблети за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани кај пациенти со коронарна срцева болест (КСБ) и историја на акутен коронарен синдром (АКС).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пред почетокот на терапијата на пациентот треба да му биде одредена стандардна диета за намалување на холестеролот до која треба да се придржува за време на целата терапија.

Препорачаната доза на лекот Ко-Росвера е една таблета дневно. Лекот Ко-Росвера може да се даде во секое време од денот, со или без храна.

Пред да се префрлат на терапија со лекот Ко-Росвера, пациентите треба да бидат контролираани на стабилни дози со поединечните компоненти кои се земаат истовремено. Дозата на лекот Ко-Росвера треба да се заснова на дозите на поединечните компоненти на комбинацијата во моментот на префрлање.

Лекот Ко-Росвера не е погоден за почетна терапија. Доколку е потребно, започнувањето на терапијата или прилагодувањето на дозата треба да се изврши само со поединечните компоненти, додека по одредувањето на соодветните дози, можно е преминување на фиксно-дозна комбинација со соодветна јачина.

Истовремена администрација со секвестранти на жолчни киселини
Дозата на лекот Ко-Росвера треба да се земе најмалку 2 часа пред или не помалку од 4 часа по администрацијата на секвестрант на жолчни киселини (погледнете во точка 4.5).

Посебни популации

Постари лица
Кај пациенти > 70 години се препорачува почетна доза на росувастатин од 5 mg (погледнете во точка 4.4). Не е потребно друго прилагодување на дозата во однос на возраста.

Ренално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо бубрежно нарушување.
Кај пациенти со умерено ренално нарушување (креатинин клиренс <60 ml/min) препорачаната почетна доза на росувастатин изнесува 5 mg. Дозата од 40 mg/10 mg е контраиндицирана кај пациенти со умерено ренално нарушување. Употребата на лекот Ко-Росвера кај пациенти со тешко ренално нарушување е контраиндицирана за сите дози (погледнете во точките 4.3 и 5.2).

Хепатално нарушување
Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесна хепатална инсуфициенција (Child Pugh резултат од 5 до 6).
Терапија со лекот Ко-Росвера не се препорачува кај пациенти со умерена (Child Pugh резултат од 7 до 9) или тешка (Child Pugh резултат поевќе од 9) дисфункција на црниот дроб (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Лекот Ко-Росвера е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (погледнете во точка 4.3).

AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE SHKUP
АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА СКОПЈЕ

Раса
Зголемена системска изложеност на росувастатин била забележана кај азиските испитаници (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). За пациентите од азиско потекло препорачаната почетна доза на росувастатин изнесува 5 mg. Дозата од 40 mg/10 mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

Генетски полиморфизми
Генотипови на SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA се покажа дека се асоцирани со зголемување на експозиција со росувастатин. За пациенти за кои е познато дека имаат c.521CC или c.421AA генотип, препорачана е пола од вообичаено препорачаната доза и максимално еднаш дневно дозирање од 20 mg росувастатин (погледнете во точка 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозирање кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија
Кај пациентите со предиспонирачки фактори за миопатија препорачаната почетна доза на росувастатин е 5 mg (погледнете во точка 4.4). Дозата од 40 mg/10 mg е контраиндицирана кај некои од овие пациенти (погледнете во точка 4.3).

Истовремена терапија
Росувастатин е супстрат на различни транспортерни протеини (на пр. OATP1B1 и BCRP). Ризикот од миопатија (вклучувајќи и рабдомиолиза) се зголемува кога росувастатин се администрира истовремено со одредени лекови кои можат да ја зголемат плазматската концентрација на росувастатин поради интеракциите со овие транспортни протеини (на пр. циклоспорин, тикагрелор и одредени протеаза инхибитори, вклучувајќи и комбинации на ритонавир со атазанавир, лопинавир, и/или типранавир, погледнете во точките 4.4 и 4.5). Секогаш кога е можно, треба да се разгледаат алтернативни лекови и доколку е потребно, треба да се размисли за привремено прекинување на терапијата со росувастатин. Во ситуации кога истовремената администрација на овие лекови со росувастатин е неизбежна, треба внимателно да се разгледаат придобивките и ризикот од истовремената терапија и прилагодувања на дозата на росувастатин (погледнете во точка 4.5).

Педијатриска популација
Безбедноста и ефикасноста на лекот Ко-Росвера кај деца на возраст под 18 години не се утврдени. Лекот Ко-Росвера не се препорачува за употреба кај пациенти на возраст под 18 години.

Начин на администрација
За перорална употреба

4.3. Контраиндикации

Лекот Ко-Росвера е контраиндициран:
- кај пациенти кои се преосетливи на активните супстанции или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- кај пациенти со активна хепатална болест, вклучувајќи и необјасниви и постојани зголемувања на концентрациите на серумските трансаминази или при зголемување на серумските трансаминази за 3 пати над нормалната горна референтна вредност (ULN).
- кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс <30 ml/min).
- кај пациенти со миопатија.
- кај пациенти кои примаат истовремена комбинација на софосбувир/велпатасвир/ воксилапревир (погледнете во точка 4.5).

- кај пациенти кои се на истовремена терапија со циклоспорин.
- за време на бременоста и доењето и кај жени во репродуктивен период што не користат соодветни контрацептивни мерки.

Лекот Ко-Росвера од 40 mg/10 mg е контраиндициран кај пациенти со предиспонирачки фактори за појава на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:
- умерено ренално нарушување (креатинин клиренс <60 ml/min).
- хипотиреоидизам.
- лична или семејна историја на наследни мускулни нарушувања.
- историја на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба на алкохол
- состојби при кои може да дојде до зголемена плазматска концентрација на лекот.
- азиски пациенти
- истовремена употреба на фибрати

  (погледнете во точките 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ренални ефекти

Кај пациентите третирани со високи дози на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза од 40 mg, на тестовите со "dipstick" била забележана протеинурија, најчесто со тубуларно потекло, и таа била транзиторна или интермитентна во поголемиот број на случаи. Се покажа дека протеинуријата не укажува на акутна или прогресивна ренална болест (погледнете во точка 4.8). Постмаркетиншки, кај пациентите кои примале доза од 40 mg росувастатин била забележана повисока фреквенција на појава на сериозни ренални нарушувања.
За време на рутинското следење на пациентите кои примале доза од 40 mg се препорачува да се врши проценка на реналната функција.

Дејства врз скелетни мускули

Пријавени се несакани дејства врз скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија и ретко, рабдомиолиза кај пациенти кои примале било каква доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза поголема од 20 mg.

Во постмаркетиншкото искуство со езетимиб, пријавени се случаи на миопатија и рабдомиолиза. Повеќето пациенти кои развиле рабдомиолиза земале статин истовремено со езетимиб. Сепак, рабдомиолизата била пријавена многу ретко при монотерапијата со езетимиб и многу ретко при додавањето на езетимиб на други лекови за кои се знае дека се поврзани со зголемен ризик од рабдомиолиза. Ако постои сомневање за миопатија врз основа на мускулните симптоми или ако е потврдена со ниво на креатин фосфокиназа (CPK) >10 пати над нормалната горна референтна вредност (ULN), третманот со езетимиб, било кој статин и било кој од овие други лекови што пациентот ги зема истовремено, треба веднаш да се прекине. Сите пациенти кои започнуваат терапија со лекот Ко-Росвера треба да се информираат за ризикот од појава на миопатија и да им се укаже веднаш да пријават било каква необјаснета мускулна болка, осетливост или слабост (погледнете во точка 4.8).

Мерење на нивото на креатинин киназа

Нивото на креатинин киназа (CK) не треба да се мери по напорен тренинг или во присуство на веродостојна алтернативна причина за зголемување на CK, која може да влијае на интерпретацијата на резултатите.
Во случај на значајно зголемување на нивоата на креатинин киназа (>5xULN), тестот треба да се повтори по 5 до 7 дена. Ако при повтореното тестирање се потврди дека нивото на креатинин киназа е >5xULN, не треба да се започнува со терапијата.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Пред почетокот на терапијата
Лекот Ко-Росвера, како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата треба внимателно да се препишуваат кај пациенти со предиспонирачки фактори за појава на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- ренално нарушување.
- хипотиреоидизам.
- лична или семејна историја на наследни мускулни нарушувања.
- историја на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба на алкохол
- возраст > 70 години.
- состојби при кои може да дојде до зголемување на плазматските нивоа (погледнете во точките 4.2, 4.5 и 5.2).
- истовремена употреба на фибрати.

Кај овие пациенти се препорачува внимателно да се процени корista во однос на ризикот од третманот и се препорачува клиничко следење. Ако пред почеток на терапијата се утврди значајно зголемување на нивоата на CK (>5xULN) не треба да се започнува со терапијата.

За време на терапијата
Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават било каква појава на необјаснета мускулна болка, слабост или грчеви, особено доколку се асоцирани со слабост или треска. Кај овие пациенти треба да се одредат нивоата на CK. Во случај на значајно зголемување на нивоата на CK (> 5xULN) или при појава на тешки мускулни симптоми кои предизвикуваат секојдневни тегоби (дури и ако нивоата на CK се ≤5xULN) терапијата треба да се прекине. Ако симптомите се повлечат и нивоата на CK се вратат на нормалната вредност, треба да се земе предвид повторно иницирање на терапијата со лекот Ко-Росвера или примена на најниската можна доза на друг алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, со вниметелен надзор. Нема потреба од рутинско следење на нивоата на CK кај асимптоматските пациенти.

Постојат многу ретки случаи на појава на имунолошки посредувана некротизирачка миопатија (IMNM), за време на или по третманот со статините, вклучувајќи го и росувастатин. IMNM клинички се карактеризира со проксимална мускулна слабост и покачено серумско ниво на креатинин киназа, кои перзистираат и покрај прекинот на терапијата со статини.

Во мал број на случаи пријавено е дека статините индуцираат *de novo* мијастенија гравис или ја влошуваат постоечката мијастенија гравис или окуларна мијастенија (погледнете во точка 4.8). Терапијата со лекот Ко-Росвера треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Пријавени се случаи на повторување кога истиот статин или друг статин повторно се администрира.

За време на клиничките испитувања не е забележана зголемена фреквенција на појава на несакани скелетно-мусклулни дејства кај малиот број на пациенти кои примале росувастатин и конкомитантна терапија. Сепак, била забележана зголемена инциденца на миозитис и миопатија кај пациенти кои примале други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со деривати на фибринска киселина, вклучувајќи го гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекови, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од појава на миопатија при коадминистрација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Поради тоа, не се препорачува комбинирана терапија со лекот Ко-Росвера и гемфиброзил. При комбинирана употреба на лекот Ко-Росвера со фибрати треба внимателно да се процени корista од натамошните промени на нивоата на липидите во однос на потенцијалните ризици од комбинираната терапија. Употребата на дози на

росувастатин од 40 mg е контраиндицирана при истовремена употреба со фибрати (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Лекот Ко-Росвера не смее да се употребува кај пациенти со акутни, сериозни состојби при кои постои сомневање за миопатија, или кои заради постоечката рабдомиолоиза може да бидат предиспонирачки фактор за развој на ренална инсуфициенција (на пример сепса, хипотензија, голема операција, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања, или неконтролирани епилептични напади).

Фусидична киселина
Лекот Ко-Росвера не смее да се администрира истовремено со системски формулации на фусидична киселина или во рок од 7 дена по прекинот на третманот со фусидична киселина. Кај пациентите кај коишто употребата на системска фусидична киселина се смета за есенцијална, третманот со статини треба да се прекине во текот на целото времетраење на третманот со фусидична киселина. Постојат извештаи за појава на рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои примаат комбинација на фусидична киселина и статини (погледнете во точка 4.5). Пациентот треба да се советува веднаш да побара лекарска помош доколку почувствува било какви симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да се воведе седум дена по последната доза на фусидична киселина.

Во исклучителни околности, кога е потребна продолжена терапија со системска фусидична киселина, на пример, за третман на тешки инфекции, потребата од истовремена администрација на лекот Ко-Росвера и фусидична киселина треба да се разгледува за секој случај поединечно и под строг медицински надзор.

Хепатални ефекти
Лекот Ко-Росвера, како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза треба внимателно да се користи кај пациенти кои консумираат прекумерни количини алкохол и/или имаат историја на заболување на црниот дроб.

Пред почетокот на терапијата и 3 месеци по почетокот на терапијата се препорачува да се направат тестови за функцијата на хепарот. Терапијата со лекот Ко-Росвера треба да се прекине или дозата на лекот да се намали, доколку нивото на серумските трансаминази е за 3 пати поголемо од нормалната горна референтна вредност. Во постмаркетиншката употреба, фреквенцијата на пријавени сериозни несакани хепатални дејства (најчесто зголемени хепатални трансаминази) е повисока при дозата на росувастатин од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотиреоидизам или нефротски синдром, пред почетокот на терапијата со лекот Ко-Росвера треба да се лекува основната болест.

Во контролираните испитувања на истовремена администрација кај пациенти кои примаат езетимиб со статин, забележани се последователни покачувања на трансаминазите ($\geq$3 X нормалната горна референтна вредност [ULN]). Тестовите за функцијата на црниот дроб треба да се извршат на почетокот на терапијата со лекот Ко-Росвера (погледнете во точка 4.8).

Раса
Податоците од фармакокинетските студии укажуваат на зголемена изложеност на лекот кај Азијатите во споредба со пациентите од белата раса (погледнете во точките 4.2 , 4.3 и 5.2).

Протеаза инхибитори

Зголемена системска изложеност на росувастатин била забележана кај пациенти кои примаат росувастатин заедно со различни протеаза инхибитори во комбинација со ритонавир. Треба да се процени користа од намалувањето на нивоата на липидите при користењето на росувастатин кај пациентите кои боледуваат од ХИВ и кои примаат протеаза инхибитори, и потенцијалот за зголемени плазматски концентрации на росувастатин, кога се иницираат и зголемуваат дозите на росувастатин кај пациентите кои се третираат со протеаза инхибитори. Истовремената употреба со одредени протеаза инхибитори не се препорачува, освен доколку дозата на росувастатин не биде прилагодена (погледнете во точките 4.2 и 4.5).

Интерстицијална белодробна болест

Пријавени се многу ретки случаи на појава на интерстицијална белодробна болест при употребата на некои статини, посебно при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.8). Симптомите може да вклучат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (истоштеност, губење на телесната тежина и треска). Во случај на сомневање дека пациентот развил интерстицијална белодробна болест, терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои докази укажуваат дека статините како класа на лекови ја зголемуваат концентрацијата на гликоза во крвта и кај некои пациенти кои се со висок ризик од појава на дијабетес може да доведат до ниво на хипергликемија за кое е потребна формална антидијабетска терапија. И покрај тоа, овој ризик е занемарлив во однос на намалувањето на васкуларниот ризик при користењето на статините, и тоа не треба да биде причина за прекин на терапијата. Ризичната група на пациенти (ниво на гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, зголемени триглицериди, хипертензија) треба да биде следена клинички и биохемиски во согласност со националните препораки.

За време на студијата JUPITER, вкупната пријавена фреквенција на дијабетес мелитус изнесувала 2,8% кај групата третирана со росувастатин и 2,3% кај плацебо групата, најчесто кај пациенти со ниво на гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l.

Фибрати

Безбедноста и ефикасноста на езетимиб администриран заедно со фибрати не се утврдени.
Доколку постои сомневање за холелитијаза кај пациент кој го прима лекот Ко-Росвера заедно со фенофибрат, индицирани се испитувања на жолчното кесе и оваа терапија треба да се прекине (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Антикоагуланси

Ако лекот Ко-Росвера се додава на варфарин, друг кумарински антикоагуланс или флуиндион, треба соодветно да се следи меѓународниот нормализиран сооднос (INR) (погледнете во точка 4.5).

Тешки кожни несакани реакции

При употребата на росувастатин биле пријавени тешки кожни несакани реакции, вклучително и Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и реакција на лекот проследена со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), кои би можеле да бидат опасни по животот или фатални. За време на препишувањето, пациентите треба да се информираат за знаците и симптомите на тешките кожни реакции и внимателно да се следат. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на оваа реакција, терапијата со лекот Ко-Росвера треба веднаш да се прекине и треба да се размисли за алтернативен третман.

Доколку пациентот развие сериозна реакција како што е SJS или DRESS при употребата на лекот Ко-Росвера, кај овој пациент не смее никогаш повеќе повторно да се започне третманот

со лекот Ко-Росвера.

Ексципиенси
Лекот Ко-Росвера содржи лактоза. Пациентите со ретка наследна интолеранција на галактоза, целосен дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Лекот Ко-Росвера содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во таблета, што значи дека е во суштина „без натриум".

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Контраиндицирани комбинации:

Циклоспорин: Лекот Ко-Росвера е контраиндициран кај пациенти кои се на истовремена терапија со циклоспорин (погледнете во точка 4.3). За време на истовремениот третман со росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC на росувастатин биле во просек за 7 пати повисоки од забележаните вредности кај здрави волонтери (погледнете во Табела 1). Истовремената администрација не им влијаела на плазматските концентрации на циклоспорин.

Во една студија кај осум пациенти по трансплантација на бубрег, со креатинин клиренс поголем од 50 ml/min, третирани со стабилна доза на циклоспорин, единечната доза на езетимиб од 10 mg довела до 3,4-кратно (опсег од 2,3 до 7,9-кратно) зголемување на средната AUC на вкупниот езетимиб во споредба со здравата контролна популација од една друга студија (n=17), која примала само езетимиб. Во една друга студија, кај пациент со трансплантација на бубрег со тешко бубрежно нарушување кој бил третиран со циклоспорин и повеќе други лекови, била забележана 12 пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб во споредба со истовремените контролни испитаници кои примале само езетимиб. Во една двопериодна вкрстена студија кај 12 здрави испитаници, дневната администрација на доза од 20 mg езетимиб во текот на 8 дена со единечна доза на циклоспорин од 100 mg, на 7-миот ден резултирала со средно зголемување на AUC на циклоспорин од 15% (опсег од 10% намалување до 51% зголемување) во споредба со единечна доза од 100 mg циклоспорин како монотерапија. Не е спроведена контролирана студија за ефектот на коадминистрираниот езетимиб врз изложеноста на циклоспорин кај пациенти со трансплантација на бубрег.

Комбинации што не се препорачуваат:

Протеаза инхибитори: Иако точниот механизам на интеракција не е познат, истовремената употреба на протеаза инхибитори може значително да ја зголеми изложеноста на росувастатин (погледнете во Табела 1). На пример, во една фармакокинетска студија истовремената администрација на доза од 10 mg росувастатин и комбиниран производ на два протеаза инхибитори (300 mg атазанавир / 100 mg ритонавир) кај здрави волонтери била поврзана со приближно трикратно и седумкратно зголемување на AUC и C_{max} на росувастатин во стабилна состојба, соодветно. Истовремената употреба на росувастатин и некои комбинации на протеаза инхибитори може да се земе предвид по внимателно разгледување на прилагодувањата на дозата на росувастатин врз основа на очекуваното зголемување на изложеноста на росувастатин (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.5 и Табела 1).

Тикагрелор: Тикагрелор го инхибира транспортерот BCRP, што предизвикува 2,6-пати зголемување на AUC на росувастатин, што може да резултира со зголемен ризик за миопатија. Треба да се земат предвид придобивките од спречување на големи несакани кардиоваскуларни настани со употреба на росувастатин и ризиците од зголемени концентрации на росувастатин во плазмата.

Инхибитори на транспортни протеини: Росувастатин е супстрат за одредени транспортни протеини, вклучувајќи го хепаталниот транспортер за преземање OATP1B1 и ефлуксниот транспортер BCRP. Истовремената употреба на росувастатин со лекови кои се инхибитори на овие транспортни протеини може да ги зголеми плазматските концентрации на росувастатин и да доведе до зголемен ризик од појава на миопатија (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 4.5 и Табела 1).

Фибрати: Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил довела до двократно зголемување на C_{max} и AUC на росувастатин (погледнете во точка 4.4).

Врз основа на податоците од специфичните студии за интеракција, не се очекува значајна фармакокинетска интеракција со фенофибрат, но сепак може да се појави фармакодинамска интеракција. Гемфиброзил, фенофибрат и други фибрати го зголемуваат ризикот од миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, веројатно затоа што тие самите можат да предизвикаат миопатија кога се даваат како монотерапија. Дозата од 40 mg/10 mg е контраиндицирана за истовремена употреба со фибрати (погледнете во точките 4.3 и 4.4). Овие пациенти исто така треба да го започнат третманот со доза од 5 mg.

Кај пациенти кои примаат фенофибрат и езетимиб, лекарите треба да бидат свесни за можниот ризик од појава на холелитијаза и заболување на жолчката (погледнете во точките 4.4 и 4.8).

Ако постои сомневање за холелитијаза кај пациент којштo се третира со езетимиб и фенофибрат, индицирани се испитувања на жолчката и оваа терапија треба да се прекине (погледнете во точка 4.8).

Истовремената администрација на фенофибрат или гемфиброзил само малку ги зголемила вкупните концентрации на езетимиб (приближно 1,5 и 1,7 пати, соодветно). Не е проучена истовремената администрација на езетимиб со други фибрати.

Фибратите можат да ја зголемат екскрецијата на холестерол во жолчката, што доведува до холелитијаза. Во студиите кај животни, езетимиб понекогаш довел до зголемување на холестеролот во жолчната течност, но не кај сите видови (погледнете во точка 5.3). Не може да се исклучи ризикот од појава на камења во жолчката поврзан со терапевтската употреба на езетимиб.

Фусидична киселина: Не се спроведени студии за интеракција на росувастатин и фусидична киселина. При истовремена администрација на системска фусидична киселина со статини ризикот од појава на миопатија, вклучувајќи и рабдомиолиза може да се зголеми. Механизмот на оваа интеракција (дали се работи за фармакодинамска или фармакокинетска, или и обете) сѐ уште не е познат. Кај пациентите кои ја примаат оваа комбинација, постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи).
Доколку е неопходен третман со системска фусидична киселина, третманот со росувастатин треба да се прекине во текот на целото времетраење на третманот со фусидична киселина. **Погледнете исто така во точка 4.4.**

<u>Други интеракции:</u>

Антациди: Истовремената администрација на антацид ја намалила стапката на апсорпција на езетимиб, но немала влијание врз биорасположивоста на езетимиб. Оваа намалена стапка на апсорпција не се смета за клинички значајна.

Истовремената употреба на росувастатин со антацидна суспензија која содржи алуминиум и

магнезиум хидроксид резултирала со пад на плазматската концентрација на росувастатин за приближно 50%. Ова дејство било намалено со администрација на антацидот 2 часа по администрацијата на росувастатин. Не е испитана клиничката релевантност на оваа интеракција.

Антикоагуланси: Во една студија кај дванаесет здрави возрасни мажи истовремената администрација на езетимиб (10 mg еднаш дневно) немала значително влијание врз биорасположивоста на варфарин и протромбинското време. Сепак, постојат извештаи за зголемен меѓународен нормализиран соднос (INR) кај пациентите на кои на терапијата со варфарин или флуиндион им бил додаден езетимиб. Ако езетимиб се додаде на варфарин, друг кумарински антикоагуланс или флуиндион, треба соодветно да се следи INR (погледнете во точка 4.4).

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, започнувањето на терапијата или зголемувањето на дозата на росувастатин кај пациенти кои истовремено се лекуваат со антагонисти на витамин К (на пр. варфарин или друг кумарински антикоагуланс) може да резултира со зголемување на меѓународниот нормализиран соднос (INR). Прекинувањето или намалувањето на дозата на росувастатин може да доведе до намалување на INR. Во такви ситуации, пожелно е соодветно следење на INR.

Еритромицин: Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин, резултирала со пад на вредноста на AUC за 20% и пад на вредноста на C_{max} на росувастатин за 30%. Оваа интеракција може да се должи на зголемувањето на мотилитетот на цревата предизвикано од еритромицин.

Ензими на цитохром P450: Резултатите од *in vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека росувастатин не е инхибитор ниту индуктор на изоензимите на цитохром P450. Покрај тоа, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Затоа, не се очекуваат интеракции помеѓу лековите кои произлегуваат од метаболизмот посредуван од цитохром P450. Не се забележани клинички значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2C6 и CYP3A4).

Во претклиничките студии, се покажа дека езетимиб не ги индуцира ензимите на цитохром P450 што служат за метаболизирање на лекот. Не се забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции помеѓу езетимиб и лековите за кои е познато дека се метаболизираат од страна на цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

Холестирамин: Истовремената администрација на холестирамин ја намалила средната површина под кривата (AUC) на вкупниот езетимиб (езетимиб плус езетимиб глукуронид) за приближно 55%. Постепеното намалување на липопротеинот со ниска густина-холестерол (LDL-C) поради додавањето на езетимиб на холестирамин може да се забави поради оваа интеракција (погледнете во точка 4.2).

Дигоксин: Врз основа на податоците од специфичните студии за интеракција не се очекува клинички значајна интеракција со дигоксин.

Перорална контрацепција/хормонска заменска терапија (ХЗТ): Истовремената употреба на росувастатин и перорални контрацептиви довела до зголемување на AUC на етинил естрадиол и норгестрел за 26% и 34%, соодветно. Овие зголемени плазматски нивоа треба да се земат во предвид при изборот на дозите на пероралните контрацептиви. Нема достапни фармакокинетски податоци за лица кои земаат истовремено росувастатин и ХЗТ и затоа не може да се исклучи сличен ефект. Сепак, комбинацијата била интензивно користена кај жени во клиничките испитувања и добро се поднесувала.

Интеракции за кои се потребни прилагодувања на дозата на росувастатин (погледнете исто така во Табела 1): Кога е потребно да се коадминистрира росувастатин со други лекови за кои се знае дека ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозите на росувастатин треба да се прилагодат. Започнете со доза на росувастатин од 5 mg еднаш дневно, ако се очекува приближно двократно или повеќекратно зголемување на изложеноста (AUC). Максималната дневна доза на росувастатин треба да биде прилагодена така што очекуваната изложеност на росувастатин најверојатно нема да ја надмине дневната изложеност од 40 mg росувастатин без лекови со кои има интеракција, на пример дозата од 20 mg росувастатин во комбинација со гемфиброзил (зголемување од 1,9 пати), и дозата од 10 mg росувастатин во комбинација со атазанавир/ритонавир (зголемување од 3,1 пати).

Доколку се забележи дека лекот ја зголемува AUC на росувастатин за помалку од 2 пати, почетната доза не треба да се намалува, но треба да се внимава доколку дозата на росувастатин се зголеми над 20 mg.

Табела 1. Дејство на коадминистрираните лекови на изложеноста на росувастатин (AUC; дадени според намалување на магнитудата) според објавените клинички испитувања

2-кратно или повеќе од 2-кратно зголемување на AUC на росувастатин		
Дозен режим на интерактивен лек	Дозен режим на росувастатин	Промени на AUC* на росувастатин
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) еднаш дневно во тек на 15 дена	10 mg единечна доза	7,4 пати ↑
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеци	10 mg OD, 10 дена	7,1 пати ↑
Даролутамид 600 mg BID, 5 дена	5 mg, единечна доза	5,2 пати ↑
Регорафениб 160 mg, OD, 14 дена	5 mg, единечна доза	3,8 пати ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, единечна доза	3,1 пати ↑
Роксадустат 200 mg QOD	10 mg, единечна доза	2,9-пати ↑
Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, единечна доза	2,7 пати ↑
Момелотиниб 200 mg OD, 6 дена	10 mg, единечна доза	2,7-пати ↑
Тикагрелор 90 mg BID, 2 дена	10 mg, единечна доза	2,6-пати ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg OD/дасабувир 400 mg BID, 14 дена	5 mg, единечна доза	2,6 пати ↑
Терифлуномид, Лефлуномид	Не е достапно	2,5-пати ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дена	10 mg, единечна доза	2,3 пати ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	5 mg OD, 7 дена	2,2 пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена	20 mg OD, 7 дена	2,1 пати ↑
Капматиниб 400mg BID	10 mg, единечна доза	2,1-пати ↑
Клопидогрел 300 mg доза на оптоварување, проследено со 75 mg на 24 часа	20 mg, единечна доза	2 пати ↑
Тафамидис 61 mg BID на ден 1 и 2, при што следи OD на ден 3 до 9	10 mg, единечна доза	2,0-пати ↑

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ * SHKUP *

Фостаматиб 100 mg два пати дневно	20 mg, единечна доза	2,0-пати ↑
Фебуксостат 120 mg OD	10 mg, единечна доза	1,9-пати ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	80 mg, единечна доза	1,9 пати ↑
Помалку од 2-кратно зголемување на AUC на росувастатин		
Дозен режим на интерактивен лек	Дозен режим на росувастатин	Промени на AUC* на росувастатин
Елтромбопаг 75 mg OD, 5 дена	10 mg, единечна доза	1,6 пати ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена	10 mg OD, 7 дена	1,5 пати ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена	10 mg, единечна доза	1,4 пати ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е достапно	1,4 пати ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дена	10 mg, единечна доза	1,4 пати ↑ **
Езетимиб 10 mg OD, 14 дена	10 mg, OD, 14 дена	1,2 пати ↑ **
Намалување на AUC на росувастатин		
Дозен режим на интерактивен лек	Дозен режим на росувастатин	Промени на AUC* на росувастатин
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	80 mg, единечна доза	20% ↓
Баикалин 50 mg TID, 14 дена	20 mg, единечна доза	47% ↓

* Податоците дадени како промена од x-пати претставуваат соднос помеѓу коадминистрација и росувастатин како монотерапија. Податоците дадени како промена во % претставуваат разлика во % во однос на росувастатин како монотерапија.
Зголемувањето е означено со “↑”, намалувањето со “↓”.
** Извршени се неколку студии за интеракции со различни дози на росувастатин. Во табелата се прикажани најзначајните соодноси.
AUC = површина под кривата; OD = еднаш дневно; BID = два пати на ден; TID = три пати на ден; QID = четири пати на ден; QOD = секој следен ден

Следниве лекови/комбинации немаат клинички значаен ефект врз AUC стапката на росувастатин при истовремена администрација: Алеглитазар 0,3 mg 7 дена дозирање; Фенофибрат 67 mg 7 дена TID дозирање; Флуконазол 200 mg 11 дена OD дозирање; Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дена BID дозирање; Кетоконазол 200 mg 7 дена BID дозирање; Рифампицин 450 mg 7 дена OD дозирање; Силимарин 140 mg 5 дена TID дозирање.

Во клиничките студии за интеракција, езетимиб за време на истовремена администрација немал ефект врз фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам. Циметидин, истовремено администриран со езетимиб, немал ефект врз биорасположивоста на езетимиб.

Педијатриска популација: Студии за интеракции се спроведени само кај возрасни. Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Лекот Ко-Росвера е контраиндициран за време на бременоста и доењето (погледнете во точка 4.3).

<u>Бременост</u>
Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат соодветна контрацепција. Поради тоа

што холестеролот и другите производи од биосинтезата на холестеролот се од суштинско значење за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктазата ја надминува користа од терапијата за време на бременоста. Студиите кај животни укажуваат на само ограничени докази за репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3). Ако пациентката забремени за време на користењето на овој производ, терапијата треба веднаш да се прекине.

Нема достапни клинички податоци за употребата на езетимиб за време на бременоста. Во студиите кај животни за употребата на езетимиб како монотерапија не биле пронајдени докази за директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембриофеталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3).

Доење
Ограничените податоци од објавените извештаи за случаи укажуваат дека и росувастатинот и езетимибот се присутни во мајчиното млеко. Росувастатинот и езетимибот се излачуваат во млекото на стаорците. Поради механизмот на дејство на росувастатинот, постои потенцијален ризик од несакани реакции кај доенчињата. Ко-Росвера е контраиндициран за време на доење.

Во студиите кај стаорци било утврдено дека езетимиб се излачува во мајчиното млеко. Не е познато дали езетимиб се излачува во мајчиното млеко.

Плодност
Нема достапни податоци од клиничките испитувања за ефектите на езетимиб врз плодноста кај луѓето. Езетимиб немал дејство врз плодноста кај мажјаците или женките стаорци, додека росувастатин при повисоки дози покажал токсичност врз тестисите кај мајмуни и кучиња (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за утврдување на влијанието на росувастатин или езетимиб врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, при возењето или ракувањето со машини, треба да се има во предвид дека била пријавена појавата на зашеметеност.

4.8 Несакани дејства

- Многу чести (≥1/10)
- Чести (≥1/100, <1/10)
- Помалку чести (≥1/1,000, < 1/100)
- Ретки (≥1/10,000, <1/1,000)
- Многу ретки (<1/10,000)
- Непознати (честотата не може да се процени од достапните податоци).

Резиме на безбедносниот профил
Несаканите дејства што биле пријавени за време на терапијата со росувастатин вообичаено се благи и минливи. За време на контролираните клинички студии, поради појава на несакани дејства терапијата им била прекината на помалку од 4% од пациентите третирани со росувастатин.

Профилот на несакани реакции за росувастатин се заснова на податоци од клинички студии и долгогодишно постмаркетиншко искуство. Несаканите реакции на езетимиб биле забележани кај пациенти третирани со езетимиб (N=2396) и со поголема инциденца од плацебо (N=1159) или кај пациенти третирани со езетимиб со истовремено администриран статин (N=11308) и со поголема инциденца од статинот администриран како монотерапија (N=9361).

Постмаркетиншките несакани реакции за езетимиб се добиени од извештаи за езетимиб администриран како монотерапија или заедно со статин.

Табеларен приказ на несакани дејства

Табела 2. Несакани дејства засновани на податоци од клиничките студии и постмаркетиншкото искуство

MedDRA Класа на системи органи	**Несакани дејства**	**Честота на појавување**	
		Росувастатин	**Езетимиб**
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Тромбоцитопенија	Ретки	Непознати
Нарушувања на имунолошкиот систем	Реакции на преосетливост вклучувајќи ангиоедем	Ретки	
	Реакции на преосетливост вклучувајќи исип, уртикарија и анафилакса	–	Непознати
Ендокрини нарушувања	Дијабетес мелитус [1]	Чести	–
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Намален апетит	–	Помалку чести
Психијатриски нарушувања	Депресија	Непознати	Непознати
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Чести	Чести
	Зашеметеност	Чести	Непознати
	Полиневропатија	Многу ретки	–
	Губење на меморијата	Многу ретки	–
	Периферна невропатија	Непознати	–
	Нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и кошмари)	Непознати	–
	Парестезија	–	Помалку чести
	Мијастенија гравис	Непознати	–
Нарушувања на очите	Окуларна мијастенија	Непознати	–
Васкуларни нарушувања	Топол наплив, хипертензија	–	Помалку чести
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Кашлица	Непознати	Помалку чести
	Диспнеа	Непознати	Непознати
Гастроинтестинални нарушувања	Запек	Чести	Непознати
	Гадење	Чести	Помалку чести
	Стомачна болка	Чести	Чести
	Панкреатитис	Ретки	Непознати
	Дијареја	Непознат	Чести
	Сува уста	–	Помалку чести
	Гастритис	–	Помалку чести
	Флатуленција	–	Чести
	Диспепсија, гастроезофагеална рефлуксна болест	–	Помалку чести
Хепатобилијарни	Зголемени хепатални	Ретки	–

нарушувања	трансаминази		
	Жолтица	Многу ретки	–
	Хепатитис	Многу ретки	Непознати
	Холелитијаза	–	Непознати
	Холециститис	–	Непознати
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Пруритис	Помалку чести	Помалку чести
	Исип	Помалку чести	Помалку чести
	Уртикарија	Помалку чести	Помалку чести
	Стивенс-Џонсон синдром	Непознати	–
	Мултиформен еритем	–	Непознати
	Реакција на лекот проследена со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)	Непознати	–
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Миалгија	Чести	Чести
	Миопатија (вклучувајќи миозитис)	Ретки	Непознати
	Рабдомиолиза	Ретки	Непознати
	Артралгија	Многу ретки	Помалку чести
	Имунолошки посредувана некротизирачка миопатија	Непознати	–
	Нарушувања на тетивите, понекогаш комплицирани со руптура	Непознати	–
	Болка во грбот	–	Помалку чести
	Мускулна слабост	–	Помалку чести
	Болка во екстремитетите	–	Помалку чести
	Мускулни грчеви, болки во вратот	–	Помалку чести
	Синдром сличен на лупус	Ретки	–
	Руптура на мускулите	Ретки	–
Ренални и уринарни нарушувања	Хематурија	Многу ретки	–
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Гинекомастија	Многу ретки	–
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија	Чести	Помалку чести
	Едем	Непознати	–
	Периферен едем	–	Помалку чести
	Замор	–	Чести
	Болка во градите, болка	–	Помалку чести
Испитувања	Зголемени ALT и/или AST	–	Чести
	Зголемена CPK во крвта, зголемена гама-глутамилтрансфераза, абнормален тест за функцијата на црниот дроб		Помалку чести

[1] Честотата на појавување зависи од присуството/отсуството на ризик факторите (ниво на гликоза на гладно ≥5.6mmol/l, BMI>30kg/m2, покачени триглицериди, историја на хипертензија).

Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, инциденцата на појавување на несаканите дејства на лекот што содржи росувастатин е дозно зависна.

<u>Опис на одделни несакани реакции</u>

Ренални ефекти: Кај пациентите третирани со росувастатин на тестовите со "dipstick" била детектирана протеинурија, најчесто со тубуларно потекло. Кај <1% од пациентите кои примале дози од 10 mg и 20 mg било забележано зголемување на концентрацијата на протеини во урината од непостоење или траги, до присуство од ++, и истиот ефект бил забележан и кај околу 3% од пациентите кои примале доза од 40 mg. При доза од 20 mg забележано е мало зголемување на концентрацијата на уринарни протеини од непостоење или траги, до присуство од +). Во повеќето случаи протеинуријата се намалува или спонтано се повлекува за време на континуирана терапија. Прегледот на податоците од клиничките студии и од постмаркетиншкото искуство до денес не укажуваат на причинска поврзаност помеѓу протеинуријата и акутната или прогресивната ренална болест.

Кај пациентите третирани со росувастатин била забележана и хематурија, но податоците од клиничките испитувања укажуваат на ниска инциденца на појавување.

Дејства на скелетната-мускулатура: Пријавени се несакани дејства врз скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија (вклучувајќи и миозитис) и ретко, рабдомиолиза со или без акутна ренална слабост, кај пациенти кои примале било каква доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза поголема од 20 mg.

Кај пациентите третирани со росувастатин било забележано дозно зависно зголемување на нивото на креатинин киназа (CK), кое во повеќето случаи било благо, асимптоматско и транзиторно. Ако нивоата на CK се зголемат (>5xULN), терапијата со росувастатин треба да се прекине (погледнете во точка 4.4).

Хепатални ефекти: Како и при употребата на останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, кај мал дел од пациентите третирани со росувастатин било забележано дозно зависно зголемување на нивоата на трансаминазите. Во повеќето случаи оваа промена била слаба, асимптоматска и транзиторна

При терапијата со некои статини биле пријавени следните несакани дејства:
- Сексуална дисфункција
- Исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.4)

Стапките на појавување на рабдомиолиза, сериозни ренални нарушувања и сериозни хепатални нарушувања (најчесто зголемени нивоа на хепатални трансаминази), се повисоки при употреба на доза од 40 mg.

<u>Лабораториски вредности</u>

Во контролираните клинички испитувања со езетимиб како монотерапија, инциденцата на клинички значајни покачувања на серумските трансаминази (ALT и/или AST ≥ 3 X ULN, последователно) била слична помеѓу езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). Во испитувањата на коадминистрација, инциденцата изнесувала 1,3% за пациентите третирани со езетимиб со коадминистриран статин и 0,4% за пациентите третирани само со статин. Овие покачувања биле генерално асимптоматски, не биле поврзани со холестаза и се вратиле на почетната вредност по прекинот на терапијата или при продолжувањето на третманот (погледнете во точка 4.4).

Во клиничките испитувања со езетимиб, CPK >10 X ULN била пријавена за 4 од 1674 (0,2%) пациенти на кои им бил администриран езетимиб како монотерапија, наспроти 1 од 786 (0,1%) пациенти на кои им било администрирано плацебо, и на 1 од 917 (0,1%) пациенти на кои им бил администриран истовремено езетимиб и статин, наспроти 4 од 929 (0,4%) пациенти

третирани само со статин. Не била забележана зголемена појава на миопатија или рабдомиолиза поврзана со езетимиб во споредба со релевантната контролна група (плацебо или статин како монотерапија) (погледнете во точка 4.4).

Педијатриски популација
Во клиничките испитувања спроведени кај педијатриски пациенти со времетраење од 52 недели, почесто било забележано зголемување на вредноста на СК >10xULN и појава на мускулни симптоми по вежбање или зголемен физички напор, споредено со резултатите од клиничките испитувања кај возрасните (погледни во точка 4.4). Останатите аспекти од безбедносниот профил на росувастатин се слични кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

Во една студија со езетимиб во која биле вклучени педијатриски (од 6 до 10 години) пациенти со хетерозиготна фамилијарна или нефамилијарна хиперхолестеролемија (n = 138), покачување на ALT и/или AST (≥ 3X ULN, последователно) било забележано кај 1,1% (1 пациент) од пациентите третирани со езетимиб во споредба со 0% во плацебо групата. Не биле забележани покачувања на CPK (≥ 10X ULN). Не биле пријавени случаи на миопатија.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

Во случај на предозирање, треба да се применат симптоматски и супортивни мерки.

Росувастатин
Треба да се следи функцијата на црниот дроб и нивоата на СК. Хемодијализата најверојатно нема да биде корисна.

Езетимиб
Во клиничките студии, администрацијата на доза на езетимиб од 50 mg/ден, кај 15 здрави испитаници до 14 дена, или 40 mg/ден кај 18 пациенти со примарна хиперхолестеролемија до 56 дена, генерално била добро толерирана. Кај животните, не е забележана токсичност по единечни перорални дози од 5.000 mg/kg езетимиб кај стаорци и глувци и 3.000 mg/kg кај кучиња.

Пријавени се неколку случаи на предозирање со езетимиб. Повеќето не биле поврзани со негативни искуства. Пријавените негативни искуства не биле сериозни.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови за контрола на липиди, инхибитори на HMG-CoA редуктаза во комбинација со други лекови за контрола на липиди, ATC код: C10BA06.

Росувастатин

Механизам на дејство

Росувастатин е селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензимот што ја одредува севкупната стапка на метаболизмот и кој го конвертира 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А во мевалонат, прекурсор на холестерол. Примарно место на делување на росувастатин е црниот дроб, кој е целниот орган за намалување на нивото на холестерол.

Росувастатин го зголемува бројот на хепаталните LDL рецептори на површината на клетките, со што ја зголемува апсорпцијата и метаболизмот на LDL, и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, редуцирајќи го на тој начин вкупниот број на VLDL и LDL честички.

Фармакодинамика
Росувастатин го намалува нивото на LDL-холестеролот, вкупниот холестерол и триглицеридите, а го зголемува нивото на HDL-холестеролот. Росувастатин исто така го намалува ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, а го зголемува ApoA-l (погледнете во Табела 3). Росувастатин исто така го намалува LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и соодносите на неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Табела 3: Дозен одговор кај пациенти кои боледуваат од примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена средна процентуална промена во однос на почетната вредност)

Доза	N	LDL-C	Вкупен-C	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-l
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтскиот ефект бил забележан 1 недела по почеток на терапијата, а 90% од максималниот одговор се постигнуваат во рок од 2 недели. Максимален одговор вообичаено се постигнува по 4-неделна терапија и тој потоа се одржува.

Клиничка ефикасност и безбедност
Росувастатин е ефикасен при употреба кај возрасни пациенти со хиперхолестеролемија, со или без хипертриглицеридемија, без разлика на расата, полот или возраста на пациентот, како и кај посебните групи на пациенти како што се пациенти со дијабетес или со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Податоците од една студија од фаза III укажуваат дека росувастатин е ефикасен во лекување на повеќето пациенти со хиперхолестеролемија тип IIa и IIb (средна почетна вредност на LDL-C од 4.8 mmol/l) според стандардите на Европското Здружение за Атеросклероза (EAS; 1998). Околу 80% од пациентите од студијата третирани со доза од 10 mg ги достигнале стандардите на EAS во однос на нивоата на LDL-C (<3 mmol/l).

Во една голема студија, на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија биле на терапија со росувастатин во доза од 20 mg до 80 mg со форсирано титрирање на дозата. Сите дози на лекот биле ефикасни во однос на липидните параметри и одредените цели на терапијата. По прилагодување на дозата до дневна доза од 40 mg (по 12-неделна терапија), нивото на LDL-C се намалило за 53%. Триесет и три проценти (33%) од пациентите од студијата ги достигнале стандардите на EAS во однос на нивоата на LDL-C (<3 mmol/l).

Во една отворена студија со форсирано титрирање на дозата, бил испитуван одговорот на 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на росувастатин со доза од 20 mg

до 40 mg. Кај целокупната популација вклучена во студијата, средното намалување на LDL-C изнесувало 22%.

Езетимиб

Механизам на дејство
Езетимиб и припаѓа на нова класа на лекови за намалување на липидите кои селективно ја инхибираат интестиналната апсорпција на холестеролот и поврзаните растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизам на дејство што се разликува од другите класи на лекови за намалување на холестеролот (на пр. статини, секвестранти на жолчните киселини [смоли], деривати на фибринска киселина и растителни станоли). Молекуларната цел на езетимиб е транспортерот на стерол, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), кој е одговорен за интестиналното преземање на холестеролот и фитостеролите.

Езетимиб се локализира на границата на четката на тенкото црево и ја инхибира апсорпцијата на холестеролот, што доведува до намалување на испораката на цревниот холестерол до црниот дроб; Статините ја намалуваат синтезата на холестерол во црниот дроб и заедно овие различни механизми обезбедуваат комплементарно намалување на холестеролот. Во една 2-неделна клиничка студија кај 18 хиперхолестеролемични пациенти, езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на холестеролот во цревата за 54%, во споредба со плацебо.

Фармакодинамика
Извршена е серија на претклинички студии за да се утврди селективноста на езетимиб за инхибирање на апсорпцијата на холестерол. Езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на [14C]-холестерол без да има влијание врз апсорпцијата на триглицериди, масни киселини, жолчни киселини, прогестерон, етинил естрадиол или витамините А и Д што се растворливи во масти.

Во епидемиолошките студии било утрдено дека кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет зависат директно од нивото на вкупен-C и LDL-C и се обратно-пропорционални од нивото на HDL-C.

Администрацијата на езетимиб со статин е ефикасна за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани кај пациенти со коронарна срцева болест и историја на настани со акутен коронарен синдром.

Клиничка ефикасност и безбедност
Во контролираните клинички студии, езетимиб, или како монотерапија или администриран истовремено со статин, значително го намалува вкупниот холестерол (вкупен-C), LDL-C, аполипопротеинот Б (Apo B) и триглицеридите (TG) и го зголемува HDL-C кај пациенти со хиперхолестеролемија.

Примарна хиперхолестеролемија
Во една двојно слепа, плацебо-контролирана, 8-неделна студија, 769 пациенти со хиперхолестеролемија кои веќе биле на монотерапија со статин, но не ја следеле Националната едукативна програма за холестерол (NCEP) целен LDL-C (2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], во зависност од основните карактеристики) биле рандомизирани на третман со доза на езетимиб од 10 mg или со плацебо, како додаток на нивната тековна терапија со статини.

Помеѓу пациентите третирани со статини кои го немале целниот LDL-C на почетокот (~82%), значително повеќе пациенти рандомизирани на третман со езетимиб го постигнале својот целен LDL-C на крајот на студијата во споредба со пациентите рандомизирани на плацебо, 72% и 19%, соодветно. Соодветните намалувања на LDL-C значително се разликувале (25% и 4% за езетимиб наспроти плацебо, соодветно). Покрај тоа, езетимиб додаден на тековната терапија со

статини, значително го намалил вкупниот-C, Apo B, TG и го зголемил HDL-C, во споредба со плацебо. Езетимиб или плацебо додадени на терапијата со статини го намалиле средниот C-реактивен протеин за 10% или 0% од почетната вредност, соодветно.

Во две, двојно слепи, рандомизирани плацебо-контролирани, 12-неделни студии кај 1.719 пациенти со примарна хиперхолестеролемија, дозата на езетимиб од 10 mg значително го намалила вкупниот-C (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) и TG (8%) и го зголемила HDL-C (3%) во споредба со плацебо. Покрај тоа, езетимиб немал влијание врз плазматските концентрации на витамините А, Д и Е што се растворливи во масти, немал влијание врз протромбинското време и, како и другите агенси за намалување на липидите, не го нарушил производството на стероидни хормони на адренокортикалните жлезди.

Росувастатин/Езетимиб

Клиничка ефикасност и безбедност
Во едно 6-неделно, рандомизирано, двојно слепо клиничко испитување со паралелни групи, била проценета безбедноста и ефикасноста на доза на езетимиб од 10 mg додадена на стабилна терапија со росувастатин, наспроти терапија со зголемување на дозата на росувастатин од 5 до 10 mg или од 10 до 20 mg (n=440). Збирните податоци покажале дека езетимиб додаден на стабилна терапија со росувастатин со доза од 5 mg или 10 mg го намалил LDL холестеролот за 21%. Спротивно на тоа, удвојувањето на дозата на росувастатин до 10 mg или 20 mg го намалила LDL холестеролот за 5,7% (разлика помеѓу групите од 15,2%, p <0,001). Поединечно, езетимиб плус доза на росувастатин од 5 mg го намалила LDL холестеролот повеќе отколку дозата на росувастатин од 10 mg (12,3% разлика, p <0,001), додека езетимиб плус доза на росувастатин од 10 mg го намалил LDL холестеролот повеќе отколку дозата на росувастатин од 20 mg (17,5% разлика, p <0,001),

Била спроведена една 6-неделна, рандомизирана студија за да се испита ефикасноста и безбедноста на дозата на росувастатин од 40 mg како монотерапија или во комбинација со доза на езетимиб од 10 mg кај пациенти со висок ризик од коронарна срцева болест (n=469). Значително повеќе пациенти кои примале росувастатин/езетимиб во споредба со росувастатин како монотерапија го постигнале целниот ATP III LDL холестерол (<100 mg/dl, 94,0% наспроти 79,1%, p <0,001) и условниот целен LDL холестерол (<70 mg/dl) за пациенти со многу висок ризик (79,6% наспроти 35,0%, p <0,001). Комбинацијата на росувастатин/езетимиб го намалува LDL холестеролот значително повеќе од росувастатин (-69,8% наспроти -57,1%, p <0,001). Останатите компоненти на липидниот/липопротеинскиот профил исто така биле значително (p <0,001) подобрени при третманот со росувастатин/езетимиб.

Педијатриска популација
Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со лекот Ко-Росвера кај сите подгрупи на педијатриската популација при третманот на покачен холестерол (за информации за педијатриската употреба погледнете во точка 4.2).

5.2 Фармакокинетика

Росувастатин

Апсорпција
Максималната концентрација во плазмата по перорална администрација се постигнува по приближно 5 часа. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 20%.

Дистрибуција
Росувастатин екстензивно се апсорбира во хепарот кој е примарно место за синтеза на

холестеролот и за клиренс на LDL-холестеролот. Волуменот на дистрибуција на росувастатин е приближно 134 l. Околу 90% од дозата на росувастатин се врзува за плазматските протеини, претежно за албумините.

Биотрансформација
Росувастатин се метаболизира ограничено (околу 10%). Податоците од *in vitro* студиите со употреба на човечки хепатоцити укажуваат дека росувастатин е слаб супстрат за метаболизмот заснован на цитохром P450. CYP2C9 е главниот вклучен изоензим, додека 2C19, 3A4 и 2D6 се помалку опфатени. Главни идентификувани метаболити се N-десметил и лактонските метаболити. N-десметил е за приближно 50% помалку активен од росувастатин, додека пак лактонската форма се смета за клинички неактивна. Над 90% од инхибицијата на активноста на циркулирачката HMG-CoA редуктаза се должи на дејството на росувастатин.

Елиминација
Приближно 90% од аплицираната доза на росувастатин се елиминира во непроменета форма преку фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а преостанатиот дел од лекот се излачува во урината. Приближно 5% се елиминираат во непроменета форма во урината. Полуживотот на плазматска елиминација на росувастатин изнесува приближно 19 часа. Полуживотот на елиминација не се зголемува при апликација на повисоки дози на лекот. Средниот геометриски плазматски клиренс е приближно 50 литри/час (коефициент на варијација од 21.7%). Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, хепаталното преземање на росувастатин се одвива преку мембранскиот транспортен протеин OATP-C. Овој транспортер има значајна улога во хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност/нелинеарност
Системската изложеност на росувастатин се зголемува пропорционално со дозата. Не се забележани промени во фармакокинетските параметри при апликација на повеќекратни дози.

Посебни популации

Возраст и пол
Не се забележани клинички значајни ефекти на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин. Фармамакокинетиката на росувастатин кај деца и адолесценти е слична со фармакокинетиката кај возрасни волонтери (погледнете подолу за "Педијатриска популација").

Раса
Податоците од фармакокинетските студии укажуваат на приближно двократно зголемување на средната вредност на AUC и C_{max} кај Азијатите (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со припадниците на белата раса. Кај Азијатите-Индијците било забележано зголемување на средната вредност на AUC и C_{max} од приближно 1,3 пати. Фармакокинетската популациона анализа не покажала клинички значајни разлики во фармакокинетските параметри помеѓу припадниците на белата и на црната раса.

Ренално нарушување
Во една студија кај пациенти со различен степен на ренално нарушување, со блага до умерена ренална болест, не било забележано влијание врз плазматската концентрација на росувастатин или на метаболитот N-десметил. Кај пациентите со тешко ренално нарушување (CrCL <30 ml/min) било забележано трократно зголемување на плазматските концентрации на росувастатин и деветократно зголемување на плазматските концентрации на метаболитот N-десметил, во споредба со здравите волонтери. Стабилната плазматска концентрација на росувастатин кај пациенти на хемодијализа е за 50% повисока во однос на здравите волонтери.

Хепатално нарушување
Во една студија кај пациенти со различен степен на хепатално нарушување, кај пациентите со Child-Pugh оценки помали или еднакви на 7, не било забележано зголемување на системската изложеност на росувастатин. Сепак, кај двајца пациенти со Child-Paugh оценка од 8 и 9 било забележано најмалку двократно зголемување на системската изложеност на лекот во споредба со пациентите со пониска Child-Pugh оценка. Нема искуство кај пациенти со Child-Pugh оценка поголема од 9.

Генетски полиморфизми
Диспозицијата на инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, вклучувајќи го и росувастатинот, вклучува транспортни протеини OATP1B1 и BCRP кодирани од генот SLCO1B1 (OATP1B1) и генот ABCG2 (BCRP). Одредени варијанти на овие гени, како SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA, се поврзани со приближно 1,6 пати поголема изложеност на росувастатин (AUC) или 2,4 пати поголема изложеност, соодветно, во споредба со генотиповите SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. За пациенти за кои е познато дека ги имаат овие генотипови (SLCO1B1 c.521CC или ABCG2 c.421AA), се препорачува помала дневна доза на росувастатин.

Педијатриска популација
Две фармакокинетски студии со росувастатин (даден како таблети) кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до17 или 6 до17 години (вкупно 214 пациенти) покажаа дека изложеноста кај педијатриските пациенти е споредлива или помала од онаа кај возрасните пациенти. Изложеноста на росувастатин била предвидлива во однос на дозата и времето во период од 2 години.

Езетимиб

Апсорпција
По перорална администрација, езетимиб брзо се апсорбира и интензивно се конјугира до фармаколошки активниот фенолен глукуронид (езетимиб глукуронид). Средните максимални плазматски концентрации (C_{max}) за езетимиб глукуронид се појавуваат во рок од 1 до 2 часа, додека за езетимиб во рок од 4 до 12 часа. Апсолутната биорасположивост на езетимиб не може да се одреди затоа што соединението е практично нерастворливо во воден медиум погоден за инјектирање.

Истовремената администрација на храна (оброци со висока содржина на маснотии или без маснотии) немала влијание врз пероралната биорасположивост на езетимиб кога се администрира како таблети езетимиб од 10 mg. Езетимиб може да се администрира со или без храна.

Дистрибуција
Езетимиб и езетимиб глукуронид се врзуваат за плазматските протеини кај луѓето 99,7% и 88 до 92%, соодветно.

Биотрансформација
Езетимиб се метаболизира првенствено во тенкото црево и црниот дроб по пат на глукуронидна конјугација (реакција од фаза II) со последователна билијарна екскреција. Минимален оксидативен метаболизам (реакција од фаза I) бил забележан кај сите испитани видови. Езетимиб и езетимиб глукуронид се главните соединенија на лекот што се откриени во плазмата, кои сочинуваат приближно 10 до 20 % и 80 до 90 % од вкупната количина на лекот во плазмата, соодветно. И езетимиб и езетимиб глукуронид полека се елиминираат од плазмата со докази за значително ентерохепатско рециклирање. Полуживотот на езетимиб и езетимиб глукуронид изнесува приближно 22 часа.

Елиминација
По перорална администрација на радиоактивен ^{14}C-езетимиб (20 mg) кај луѓе, приближно 93% од вкупната радиоактивност во плазмата се должи на вкупниот езетимиб. Приближно 78% и 11% од администрираната радиоактивна доза биле откриени во фецесот и урината, соодветно, во период на собирање на примероци од 10 дена. По 48 часа, немало забележливи нивоа на радиоактивност во плазмата.

Посебни популации:

Педијатриска популација
Фармакокинетиката на езетимиб е слична кај децата на возраст ≥ 6 години и кај возрасните. Нема достапни фармакокинетски податоци за педијатриската популација < 6-годишна возраст. Клиничкото искуство кај педијатриски и адолесцентни пациенти вклучува пациенти со HoFH, HeFH или ситостеролемија.

Постари лица
Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се за приближно 2 пати повисоки кај постарите лица (≥ 65 години) отколку кај младите (18 до 45 години). Намалувањето на LDL-C и безбедносниот профил се споредливи помеѓу постари и млади испитаници третирани со езетимиб. Затоа, не е потребно прилагодување на дозата кај постарите лица.

Хепатално нарушување
По единечна доза на езетимиб од 10 mg, просечната AUC на вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 1,7 пати кај пациенти со благо хепатално нарушување (Child-Pugh оценка 5 или 6), во споредба со здрави испитаници. Во една 14-дневна студија со повеќекратни дози (10 mg дневно) кај пациенти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh оценка од 7 до 9), просечната AUC на вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 4 пати на 1-виот ден и 14-тиот ден во споредба со здрави испитаници. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо хепатално нарушување. Поради непознатите ефекти од зголемената изложеност на езетимиб кај пациенти со умерено или тешко (Child-Pugh оценка > 9) хепатално нарушување, езетимиб не се препорачува кај овие пациенти (погледнете во точка 4.4).

Ренално нарушување
По единечна доза на езетимиб од 10 mg кај пациенти со тешка бубрежна болест (n = 8; средна CrCl ≤ 30 ml/min /1.73 m^2), средната AUC на вкупниот езетимиб се зголемила за околу 1,5 пати, во споредба со здрави испитаници (n=9). Овој резултат не се смета за клинички значаен. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување.

Еден пациент во оваа студија (постренална трансплантација и примање на повеќе лекови, вклучувајќи го и циклоспорин) имал 12 пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб.

Пол
Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се малку повисоки (приближно 20%) кај жените отколку кај мажите. Намалувањето на LDL-C и безбедносниот профил се споредливи помеѓу мажите и жените третирани со езетимиб. Затоа, не е потребно прилагодување на дозата врз основа на полот.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP • СКОПЈЕ

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

<u>Росувастатин</u>

Предклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на

конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Не се изведени посебни тестови за испитување на ефектот врз hERG. Несаканите дејства кои не биле забележани за време на клиничките студии, но биле пријавени кај животни при изложување на дози слични на терапевтските дози кај луѓето се следни: Во студиите за токсичност на повеќекратна доза биле регистрирани хистопатолошки промени на црниот дроб, најверојатно асоцирани со фармаколошкото дејство на росувастатин, кај глувци, стаорци, и во помала мера со несакани дејства врз жолчното ќесе кај кучињата, но не и кај мајмуните. Покрај тоа, при повисоки дози била забележана тестикуларна токсичност кај мајмуни и кучиња. Репродуктивната токсичност при дози токсични за мајката, била забележана кај стаорци, со намалена телесна големина, тежина и преживување на подмладокот, каде што системските изложености биле за неколку пати повисоки од системската изложеност при терапевтски дози.

Езетимиб

Во студиите кај животни за хроничната токсичност на езетимиб не биле идентификувани целни органи за токсичните дејства. Кај кучињата третирани со езетимиб во период од четири недели ($\geq$ 0,03 mg/kg/ден) концентрацијата на холестерол во цистичниот канал на жолчката била зголемена за фактор 2,5 до 3,5. Меѓутоа, во едногодишното испитување кај кучиња на кои им биле давани дози до 300 mg/kg/ден, не била забележана зголемена инциденца на холелитијаза или други несакани хепатобилијарни дејства. Значењето на овие податоци за луѓето не е познато. Не може да се исклучи литогениот ризик поврзан со терапевтската употреба на езетимиб.

Во студиите за коадминистрација со езетимиб и статини, забележаните токсични дејства во суштина биле оние што се типично поврзани со статините. Некои од токсичните дејства биле поизразени отколку токсичните дејства што биле забележани за време на третманот со статини како монотерапија. Тоа се припишува на фармакокинетските и фармакодинамските интеракции на истовремената администрација. Во клиничките студии не се појавиле такви интеракции. Миопатиите се појавиле кај стаорци, но само по изложување на дози кои биле неколку пати повисоки од терапевтската доза кај луѓето (за приближно 20 пати од нивото на AUC за статините и за 500 до 2000 пати од нивото на AUC за активните метаболити).

Во серија на *in vivo* и *in vitro* испитувања, езетимиб, даден како монотерапија или коадминистриран со статини, не покажал генотоксичен потенцијал. Тестовите за долготрајна канцерогеност на езетимиб биле негативни.

Езетимиб немал влијание врз плодноста кај мажјаците или женките стаорци, не била откриена тератогеност кај стаорци или зајаци, ниту пак влијаел на пренаталниот или постнаталниот развој. Езетимиб ја преминува плацентарната бариера кај бремени стаорци и зајаци, на кои им биле дадени повеќекратни дози од 1000 mg/kg/ден. Истовремената администрација на езетимиб и статини не била тератогена кај стаорци. Кај бремени зајаци бил забележан мал број на скелетни деформитети (споени торакални и каудални пршлени, намален број на опашни пршлени). Истовремената администрација на езетимиб со ловастатин довела до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата
микрокристална целулоза (E460)
лактоза
манитол (E421)

кросповидон тип А
кроскармелоза натриум
магнезиум стеарат (E470b)
повидон К30
натриум лаурилсулфат (E487)
колоидна безводна силика (E551)

Филм-обвивка на таблетата
лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
триацетин
жолт железо оксид (E172) - само за таблетите од 10 mg/10 mg црвен железо оксид (E172) - само за таблетите од 20 mg/10 mg и 40 mg/10 mg
црн железо оксид (E172) - само за таблетите од 40 mg/10 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.
За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 филм-обложени таблети, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10 mg/10 mg филм-обложени таблети: 11-865/3
20 mg/10 mg филм-обложени таблети: 11-866/2
40 mg/10 mg филм-обложени таблети: 11-867/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

18.04.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Март, 2026