SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Co-Roswera 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 15 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 20 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 30 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 40 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.
10 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.
15 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.
20 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.
30 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.
40 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	5 mg/10 mg filmom obložene tablete	10 mg/10 mg filmom obložene tablete	15 mg/10 mg filmom obložene tablete	20 mg/10 mg filmom obložene tablete	30 mg/10 mg filmom obložene tablete	40 mg/10 mg filmom obložene tablete
laktoza	62,86 mg	62,85 mg	62,84 mg	62,85 mg	62,79 mg	62,84 mg

Lijek sadrži natrij u tragovima.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena (tableta)

5 mg/10 mg: Bijela do gotovo bijela, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom R1 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.
10 mg/10 mg: Blijedo smećkastožuta do blijedo smeđežuta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom R2 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.
15 mg/10 mg: Blijedo ružičastonarančasta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom R3 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.
20 mg/10 mg: Blijedo ružičasta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom R4 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.
30 mg/10 mg: Svijetlosmeđa, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom 30 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.
40 mg/10 mg: Blijedo sivkastoljubičasta do blijedo sivoljubičasta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom R5 na jednoj strani tablete. Promjer tablete: oko 10 mm.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primarna hiperkolesterolemija/homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
Co-Roswera je indicirana kao zamjenska terapija te dodatak dijeti i drugim nefarmakološkim oblicima liječenja (npr. vježbanje, smanjenje tjelesne mase), za primjenu u odraslih bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (heterozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom) ili homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, koji su odgovarajuće kontrolirani s pojedinačnim komponentama danim u istim dozama kao i u kombinaciji fiksnih doza, ali u obliku zasebnih lijekova.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije uvođenja liječenja bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje kolesterola i ona se mora nastaviti i tijekom liječenja.

Preporučena doza lijeka Co-Roswera je jedna tableta dnevno. Co-Roswera se može davati u bilo koje vrijeme tijekom dana, s hranom ili bez nje.

Prije prebacivanja na Co-Rosweru bolesnici trebaju biti kontrolirani na stabilnim dozama monokomponenata koje se uzimaju u isto vrijeme. Doza Co-Roswere trebala bi odgovarati dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prebacivanja.

Co-Roswera nije prikladna kao terapija za početak liječenja. Početak liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebno, provodi se isključivo primjenom monokomponentnih lijekova, a nakon određivanja odgovarajućih doza, može se prijeći na primjenu fiksne kombinaciju lijekova odgovarajuće jačine.

Istodobna primjena sa sekvestrantima (adsorbensima) žučnih kiselina
Doziranje Co-Roswere treba biti ili najmanje 2 sata prije ili ne manje od 4 sata nakon primjene sekvestranta (adsorbensa) žučnih kiselina (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe
U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Nijedna druga prilagodba doze nije potrebna u odnosu na dob.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.
U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg. Doze od 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg su kontraindicirane u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena Co-Roswere u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (po Child Pugh

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

klasifikaciji: 5 - 6 bodova).
Liječenje Co-Roswerom u bolesnika s umjerenim (Child Pugh klasifikacija: 7 - 9 bodova) ili teškim (Child Pugh klasifikacija: >9 bodova) oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Co-Roswera je kontraindicirana u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa
Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg. Doze od 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg su kontraindicirane u tih bolesnika.

Genski polimorfizam
Pokazalo se da su genotipovi SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA povezani s povećanjem izloženosti rosuvastatinu. Za bolesnike za koje se zna da imaju genotip c.521CC ili c.421AA, preporučuje se polovica uobičajeno preporučene doze i maksimalna doza od 20 mg rosuvastatina jednom dnevno (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju
U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena u dozama od 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobna terapija
Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin, tikagrelor i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost primjene Co-Roswere u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Co-Roswera se ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Način primjene
Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Co-Roswera je kontraindicirana:
- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti,
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min),
- u bolesnika s miopatijom,
- u bolesnika koji se istodobno liječe kombinacijom sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (vidjeti dio 4.5),
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin,
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Co-Roswera 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg je kontraindicirana u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi faktori uključuju:
- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)
- hipotiroidizam
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotreba alkohola
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi
- Azijati
- istodobna primjena fibrata
(vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na funkciju bubrega
Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 30 mg ili 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće
Učinci rosuvastatina na skeletne mišiće, primjerice mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu >20 mg.

U razdoblju nakon stavljanja ezetimiba u promet, prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika u kojih se razvila rabdomioliza uzimala je statin istodobno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je vrlo rijetko bila prijavljena kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko prilikom dodavanja ezetimiba drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize. Ako se na osnovi mišićnih simptoma sumnja na miopatiju ili je ona potvrđena razinom kreatinin fosfokinaze (CPK) 10 puta većom od gornje granice normale, neophodno je odmah obustaviti ezetimib kao i svaki statin, te sve od tih drugih lijekova koje bolesnik istodobno uzima. Svi bolesnici koji počinju liječenje Co-Roswerom moraju biti upozoreni na rizik od miopatije i treba ih uputiti da odmah prijave svaku nerazjašnjenu slabost, bol ili osjetljivost u mišićima (vidjeti dio 4.8).

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

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

Prije liječenja
Co-Roswera, kao i ostale inhibitore reduktaze HMG-CoA, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:
- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna pojava mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotreba alkohola

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

- dob >70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istodobna primjena fibrata.

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

Za vrijeme liječenja
Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti vrijednost CK. Liječenje treba prekinuti ako su CK vrijednosti značajno povećane (>5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je CK vrijednost povišena ≤5 puta u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a CK vrijednosti se vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje Co-Roswere ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje CK vrijednosti kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija Co-Roswere i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Co-Roswere i fibrata treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doza od 30 mg i 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Co-Rosweru ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjima koja upućuju na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedica rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirani napadaji).

<u>Fusidatna kiselina</u>
Co-Roswera se ne smije davati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića na dodir.

Terapija statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom Co-Roswere i fusidatne kiseline treba razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

<u>Učinci na jetrenu funkciju</u>

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Kao i kod drugih inhibitora reduktaze HMG-CoA, Co-Rosweru treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage za procjenu jetrene funkcije. Co-Roswera se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije Co-Roswerom.

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene u bolesnika koji su dobivali ezetimib sa statinom, opaženo je uzastopno povećanje transaminaza (jednako ili više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Moraju se obaviti testovi funkcije jetre kod uvođenja terapije Co-Roswerom (vidjeti dio 4.8).

Rasa
Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze
Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća
Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). simptomi bolesti mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Diabetes mellitus
Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U ispitivanju JUPITER učestalost prijave diabetes mellitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibrati
Sigurnost i djelotvornost istodobne primjene ezetimiba i fibrata nije ustanovljena.
Ako se sumnja na kolelitijazu u bolesnika koji uzimaju Co-Rosweru i fenofibrate, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a primjenu lijeka treba prekinuti (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Antikoagulansi
Ako se Co-Roswera dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je odgovarajuće nadzirati međunarodni normalizirani omjer, INR (eng. *International Normalised Ratio*)

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

(vidjeti dio 4.5).

Teške kožne nuspojave
Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje lijekom Co-Roswera treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Pomoćne tvari
Co-Roswera sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Co-Roswera sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije:

Ciklosporin: Istodobna primjena Co-Roswere je kontraindicirana u bolesnika koji istodobno dobivaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Tijekom istodobne primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.
U ispitivanju u kojoj se ispitivalo osam bolesnika s transplantiranim bubregom i klirensom kreatinina od > 50 ml/min na stabilnim dozama ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg rezultirala je povećanjem od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9-puta) srednje vrijednosti AUC za ukupan ezetimib u usporedbi sa zdravom populacijom iz drugog ispitivanja koja je primala samo ezetimib (n=17). U jednom drugom ispitivanju, u bolesnika s transplantiranim bubregom i dijagnosticiranim teškim oštećenjem funkcije bubrega koji je primao ciklosporin uz druge lijekove, primijećena je 12-puta veća izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s ispitanicima iz kontrolne skupine koji su istodobno primali samo ezetimib. U ukriženom ispitivanju s dva perioda, 12 zdravih ispitanika tijekom 8 dana svakodnevno je uzimala 20 mg ezetimiba te sedmi dan jednokratno dozu ciklosporina od 100 mg što je rezultiralo povećanjem prosječne AUC vrijednosti ciklosporina od 15% (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u usporedbi s uzimanjem samo jednokratne doze ciklosporina od 100 mg. Kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s transplantiranim bubregom nije provedeno.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Inhibitori proteaze: Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može znatno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Na primjer, u ispitivanju farmakokinetike, istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije lijeka koja sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih je ispitanika bila povezana s otprilike trostrukim povećanjem AUC i sedmerostrukim povećanjem C_{max} rosuvastatina. Stoga se primjena rosuvastatina u bolesnika koji istodobno primaju neke kombinacije inhibitora proteaze treba razmotriti nakon pažljivog određivanja prilagođene doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 te Tablicu 1).

Tikagrelor: Tikagrelor inhibira transporter BCRP, uzrokujući 2,6 puta povećanje AUC-a rosuvastatina, što može dovesti do povećanog rizika od miopatije. Potrebno je uzeti u obzir koristi od prevencije velikih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja primjenom rosuvastatina i rizike povezane

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

s povećanim koncentracijama rosuvastatina u plazmi.

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 te Tablicu 1 u 4.5).

Fibrati: Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat i ostali fibrati povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMGCoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istodobna primjena u dozama od 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju s dozom od 5 mg.

U bolesnika koji primaju fenofibrat i ezetimib, liječnici moraju imati na umu mogući rizik od kolelitijaze i bolesti žučnog mjehura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ako se u bolesnika koji uzima ezetimib i fenofibrat sumnja na kolelitijazu, indicirane su pretrage žučnog mjehura, a navedenu terapiju treba prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena s fenofibratom ili gemfibrozilom blago je povećala ukupne koncentracije ezetimiba (približno 1,5-puta, odnosno 1,7-puta). Istodobna primjena ezetimiba i drugih fibrata nije ispitana.

Fibrati mogu povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što može dovesti do kolelitijaze. U ispitivanjima na životinjama, ezetimib je u nekim slučajevima povećao kolesterol u žuči žučnog mjehura, no ne u svih vrsta životinja (vidjeti dio 5.3). Rizik od nastanka žučnih kamenaca povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da se radi o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke fatalne) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.
Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

Ostale interakcije:

Antacidi: Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije nije bila klinički značajna.

Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Antikoagulansi: U ispitivanju na dvanaest zdravih odraslih muškaraca istodobna primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajnog učinka na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, postoje izvještaji iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o povećanom INR-u (engl. *International Normalised Ratio*) u bolesnika kojima je uz varfarin ili fluindion dodan ezetimib. Ako se ezetimib dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu, ili fluindionu, INR treba

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

nadzirati na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulans) može rezultirati povećanjem INR-a (eng. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim je situacijama poželjno odgovarajuće praćenje INR-a.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC) i 30%-tnim smanjivanjem vršne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

U nekliničkim ispitivanjima pokazano je da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 za metabolizam lijekova. Klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje je poznato da se metaboliziraju putem citokroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4, ili N-acetiltransferaze nisu opažene.

Kolestiramin: Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55%. Dodavanjem ezetimiba kolestiraminu, dodatno smanjenje **lipoproteina male gustoće** (LDL kolesterola) zbog navedene interakcije može biti smanjeno (vidjeti dio 4.2).

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1): Kada se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Ako se uoči da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali potreban je oprez ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili više od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Roksadustat 200 mg QOD	10 mg, jedna doza	2,9 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑
Momelotinib 200 mg OD, 6 dana	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑
Tikagrelor 90 mg BID, 2 dana	10 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Teriflunomid, Leflunomid	Nije dostupno	2,5 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Tafamidis 61 mg BID 1. i 2. dana, nakon čega slijedi OD od 3. do 9. dana	10 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
Smanjenje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	2 mg, jedna doza	47% ↓

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

Porast je prikazan kao "↑", sniženje kao "↓".

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

AUC = površina ispod krivulje; OD = jednom dnevno; BID = dvaput dnevno; TID = triput dnevno; QID = četiri puta dnevno, QOD = svaki drugi dan

Sljedeći lijekovi/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina u istodobnoj primjeni: aleglitazar 0,3 mg 7 dana; fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje; flukonazol

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

200 mg 11 dana OD doziranje; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranje; ketokonazol 200 mg 7 dana BID doziranje; rifampicin 450 mg 7 dana OD doziranje; silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

U kliničkim ispitivanjima interakcije tijekom istodobne primjene, ezetimib nije imao utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ili midazolama. Cimetidin, istodobno primijenjen s ezetimibom, nije imao utjecaja na bioraspoloživost ezetimiba.

Pedijatrijska populacija: Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Co-Roswera je kontraindicirana za vrijeme trudnoće i dojenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća
Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.
Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

Klinički podaci o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće nisu dostupni. Ispitivanja primjene ezetimiba kao monoterapije u životinja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, porod ili razvoj nakon rođenja (vidjeti dio 5.3).

Dojenje
Ograničeni podaci iz objavljenih izvješća o slučajevima ukazuju na to da su i rosuvastatin i ezetimib prisutni u majčinom mlijeku u malim količinama. Zbog mehanizma djelovanja rosuvastatina postoji potencijalni rizik od nuspojava u dojenčeta. Co-Roswera je kontraindiciran tijekom dojenja.

Plodnost
Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima ezetimiba na plodnost u ljudi. Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora, rosuvastatin je u višim dozama pokazao testikularnu toksičnost u majmuna i pasa (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja utjecaja rosuvastatina ili ezetimiba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. No pri upravljanju vozilima i rukovanjem strojevima valja imati na umu da se pri uzimanju lijeka katkada može javiti omaglica.

4.8 Nuspojave

- Vrlo često (≥ 1/10)
- Često (≥ 1/100 i < 1/10)
- Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
- Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
- Vrlo rijetko (< 1/10 000)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Sažetak sigurnosnog profila
Nuspojave pri uzimanju rosuvastatina općenito su blage i prolazne. Iz kontroliranih kliničkih ispitivanja zbog nuspojava pri uzimanju rosuvastatina povučeno je manje od 4% ispitanika.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Profil nuspojava rosuvastatina baziran je na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.
Nuspojave su bile češće prijavljene u bolesnika koji su uzimali ezetimib kao monoterapiju (N=2396) nego u skupini koja je uzimala placebo (N=1159), ili u bolesnika koji su primali ezetimib sa statinom (N=11308) češće nego u skupini koja je primala samo statin (N=9361). Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet za ezetimib izvedene su iz izvješća koja sadrže ezetimib, primijenjen sam ili sa statinom.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2. Nuspojave na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**	
		Rosuvastatin	**Ezetimibe**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem	Rijetko	
	reakcije preosjetljivosti uključujući osip, urtikariju i anafilaksiju	–	Nepoznato
Endokrini poremećaji	diabetes mellitus [1]	Često	–
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	–	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Često	Često
	omaglica	Često	Nepoznato
	polineuropatija	Vrlo rijetko	–
	gubitak pamćenja	Vrlo rijetko	–
	periferna neuropatija	Nepoznato	–
	poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more)	Nepoznato	–
	parestezija	–	Manje često
	miastenija gravis	Nepoznato	-
Poremećaji oka	okularna miastenija	Nepoznato	-
Krvožilni poremećaji	navale vrućine, hipertenzija	–	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	Nepoznato	Manje često
	dispneja	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija	Često	Nepoznato
	mučnina	Često	Manje često
	bol u abdomenu	Često	Često
	pankreatitis	Rijetko	Nepoznato
	proljev	Nepoznato	Često
	suha usta	–	Manje često
	gastritis	–	Manje često
	nadutost	–	Često
	dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest	–	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	Rijetko	–
	žutica	Vrlo rijetko	–
	hepatitis	Vrlo rijetko	Nepoznato
	kolelitijaza	–	Nepoznato

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

	kolecistitis	–	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus	Manje često	Manje često
	osip	Manje često	Manje često
	urtikarija	Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom	Nepoznato	–
	multiformni eritem	–	Nepoznato
	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nepoznato	–
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija	Često	Često
	miopatija (uključujući miozitis)	Rijetko	Nepoznato
	rabdomioliza	Rijetko	Nepoznato
	artralgija	Vrlo rijetko	Manje često
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	Nepoznato	–
	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom	Nepoznato	–
	bol u leđima	–	Manje često
	slabost u mišićima	–	Manje često
	bol u udovima	–	Manje često
	grčenje mišića, bol u vratu	–	Manje često
	sindrom nalik lupusu	Rijetko	–
	ruptura mišića	Rijetko	–
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	hematurija	Vrlo rijetko	–
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	ginekomastija	Vrlo rijetko	–
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	Često	Manje često
	edem	Nepoznato	–
	periferni edem	–	Manje često
	umor	–	Često
	bol u prsištu, bol	–	Manje često
Pretrage	povišene vrijednosti ALT-a i/ili AST-a	–	Često
	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišene vrijednosti gama-glutamiltransferaze, promijenjene vrijednosti testova funkcije jetre	–	Manje često

[1] Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti).

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

Opis odabranih nuspojava

Učinci na bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog“ ili „u tragovima“ do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1% bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od „negativnog“ ili „u tragovima“ do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza s ili bez akutnog zatajenja bubrega prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:
- poremećaji seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Laboratorijski nalazi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima primjene ezetimiba kao monoterapije, učestalost klinički značajnih povišenja transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥3 puta iznad gornje granice normale) bila je podjednaka među skupinama koje su primale ezetimib (0,5%) odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinirane primjene, učestalost povišenja transaminaza u bolesnika koji su uz ezetimib primali jedan od statina bila je 1,3%, dok je u bolesnika koji su primali samo statin učestalost bila 0,4%. Uglavnom su ova povišenja bila bez simptoma i nisu bila povezana s kolestazom, a vrijednosti bi pale na početne nakon prekida ili s nastavkom liječenja (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim ispitivanjima s ezetimibom zabilježene su povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (više od 10 puta iznad gornje granice normale) u 4 od 1674 (0,2 %) bolesnika koji su primali samo ezetimib naspram 1 od 786 (0,1%) bolesnika koji su primali placebo, te u 1 od 917 (0,1%) bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i statin naspram 4 od 929 (0,4 %) bolesnika koji su primali samo statin. Nije zabilježen porast miopatije ili rabdomiolize povezan s primjenom ezetimiba tableta u usporedbi s odgovarajućom kontrolnom skupinom (placebo ili statin sam) (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Porast kreatin kinaze >10 x iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi nakon vježbanja ili povećane tjelesne aktivnosti zabilježeni su u kliničkom ispitivanju tijekom 52 tjedna češće u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dio 4.4). U drugim je aspektima sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata bio sličan onom kod odraslih.

U kliničkom ispitivanju s ezetimibom u koje su bili uključeni pedijatrijski bolesnici (u dobi od 6 do 10 godina) s heterozigotnom obiteljskom ili ne-obiteljskom hiperkolesterolemijom (n=138) povišene vrijednosti ALT i/ili AST (≥3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) opažene su u 1,1% bolesnika (1 bolesnik) koji su primali ezetimib u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze (≥10 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti). Nije bilo prijavljenih slučajeva miopatije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere.

Rosuvastatin
Moraju se nadzirati funkcija jetre i vrijednosti CK. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

Ezetimib
U kliničkim ispitivanjima primjena ezetimiba, 50 mg/dan u 15 zdravih ispitanika tijekom 14 dana, ili 40 mg/dan u 18 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom tijekom 56 dana, uglavnom se dobro podnosila. U životinja, nakon pojedinačnih oralnih doza od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa, te 3000 mg/kg u pasa, toksičnost nije opažena.

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide; Kombinacije različitih lijekova koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA06.

Rosuvastatin

Mehanizam djelovanja
Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci
Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

Doza (mg)	N	LDL-C	Ukupni-C	HDL-C	TG	ne-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

toga.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika kao što su bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Prema podacima iz kliničkih pokusa faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society* -EAS, 1998. godine); oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika sa heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primijenio se rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titriranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL-C se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL-C (manje od 3 mmol/l) dostiglo je trideset i tri posto (33%) bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika sa homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

Ezetimib

Mehanizam djelovanja
Ezetimib pripada novoj skupini lijekova za snižavanje lipida koja selektivno inhibira intestinalnu apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola. Ezetimib je oralno aktivan i posjeduje mehanizam djelovanja koji se razlikuje od drugih skupina lijekova koji snižavaju kolesterol (npr. statina, lijekova koji sekvestriraju žučne kiseline [smole], derivata fibrične kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni transporter, NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), koji je odgovoran za intestinalni unos kolesterola i fitosterola.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i sprječava apsorpciju kolesterola dovodeći do smanjenog unosa kolesterola iz crijeva u jetru. Statini pak smanjuju sintezu kolesterola u jetri tako da zajedno različitim mehanizmima djelovanja komplementarnim učinkom snižavaju kolesterol. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je smanjio intestinalnu apsorpciju kolesterola za 54%, u usporedbi s placebom.

Farmakodinamički učinci
Kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba u inhibiciji apsorpcije kolesterola provedeno je više nekliničkih ispitivanja. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [^{14}C]-kolesterola bez utjecaja na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinil estradiola ili u masti topivih vitamina A i D.

Epidemiološka ispitivanja utvrdila su da su kardiovaskularni morbiditet i mortalitet izravno proporcionalni s razinom ukupnog kolesterola i LDL-C-a i obrnuto proporcionalni s razinom HDL-C.

Primjena ezetimiba sa statinima učinkovita je u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca i AKS događajem u anamnezi.

Klinička djelotvornost i sigurnost
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ezetimib primijenjen kao monoterapija ili u kombinaciji sa statinom, značajno je snizio ukupni kolesterol (total C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B) i trigilceride (TG), a povisio je HDL-C u bolesnika s hiperkolesterolemijom.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

Primarna hiperkolesterolemija
U dvostruko slijepom, placebom kontroliranom 8 tjednom ispitivanju, 769 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali monoterapiju statinom i nisu imali ciljnu razinu LDL-C (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] prema NCEP – engl. *National Cholesterol Education Program*, ovisno o karakteristikama na početku ispitivanja) randomizirano je u skupinu s ezetimibom 10 mg ili s placebom, kao dodatak već postojećoj terapiji statinom.

Među bolesnicima liječenim statinom koji nisu imali ciljnu razinu LDL-C na početku ispitivanja (~82%), značajno više bolesnika randomiziranih na ezetimib postiglo je ciljni LDL-C na kraju ispitivanja u usporedbi s bolesnicima randomiziranim na placebo: 72%, odnosno 19%. Odgovarajuća sniženja LDL-C značajno su se razlikovala (25% za ezetimib nasuprot 4% za placebo). Pored toga, ezetimib dodan već postojećoj terapiji statinom značajno je smanjio ukupni-C, Apo B, TG te je povisio HDL-C u usporedbi s placebom. Smanjenje srednje vrijednosti C-reaktivnog proteina za ezetimib i placebo koji su primjenjivani kao dodatak terapiji statinom iznosilo je 10% i 0%, u usporedbi s početnim vrijednostima.

U dva dvostruko slijepa, randomizirana placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 12 tjedana u 1719 bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom, ezetimib 10 mg značajno je smanjio ukupni (C) kolesterol (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) i TG (8%), a povisio je HDL-C (3%) u usporedbi s placebom. Pored toga, ezetimib nije utjecao na plazmatske koncentracije u masti topivih vitamina A, D i E, nije imao učinka na protrombinsko vrijeme i, kao i drugi lijekovi za snižavanje lipida, nije remetio adrenokortikalnu produkciju steroidnih hormona.

Rosuvastatin/ezetimib

Klinička djelotvornost i sigurnost

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, u trajanju od 6 tjedana, ispitivani su sigurnost i djelotvornost ezetimiba (od 10 mg) dodanog stabilnoj terapiji rosuvastatinom u odnosu na titriranje rosuvastatina prema većim dozama u rasponu od 5 do 10 mg ili od 10 do 20 mg (n=440). Skupni podaci pokazali su da je ezetimib dodan stabilnoj dozi rosuvastatina od 5 mg ili 10 mg snizio LDL kolesterol za 21%. Za razliku od toga, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg snizilo je LDL kolesterol za 5,7% (razlika između skupina iznosila je 15,2%, p <0,001). Pojedinačno, ezetimib + rosuvastatin od 5 mg snizili su LDL kolesterol više od rosuvastatina od 10 mg (razlika od 12,3%, p<0,001), a ezetimib + rosuvastatin od 10 mg snizili su LDL kolesterol više od rosuvastatina od 20 mg (razlika od 17,5%, p<0,001).

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 tjedana provedeno je kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost rosuvastatina od 40 mg primjenjivanog samostalno ili u kombinaciji s ezetimibom od 10 mg u bolesnika s visokim rizikom od koronarne bolesti srca (n=469). Znatno veći broj bolesnika koji su primali kombinaciju rosuvastatin/ezetimib od onih koji su primali samo rosuvastatin dostiglo je ciljnu vrijednost LDL kolesterola prema smjernicama ATP III (<2,6 mmol/l [<100 mg/dl], 94,0% u odnosu na 79,1%, p<0,001) i opcionalnu ciljnu vrijednost LDL kolesterola (<1,8 mmol/l [<70 mg/dl]) za bolesnike s vrlo visokim rizikom (79,6% u odnosu na 35,0%, p<0,001). Kombinacija rosuvastatin/ezetimib značajno smanjuje LDL kolesterol u odnosu na rosuvastatin (-69,8% vs -57,1%, p <0,001). Ostale komponente profila lipid/lipoprotein bile su također značajno (p <0,001) poboljšane s kombinacijom rosuvastatin/ezetimib.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Co-Roswera u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2. s informacijama o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rosuvastatin

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

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

Distribucija
Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C-a. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija
Rosuvastatin se djelomično metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija
Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijska sredina klirensa plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost
Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne populacije:

Dob i spol
U odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je slična onoj u odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ u tekstu u nastavku).

Rasa
Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) u krvi u azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od pripadnika bijele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele rase i pripadnika crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega
U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije bubrega uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemne izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam
Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP kodirane genom SLCO1B1 (OATP1B1) i genom ABCG2 (BCRP). Određene varijante ovih gena, poput SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA, povezane su s približno 1,6 puta većom izloženošću rosuvastatinu (AUC) ili 2,4 puta većom izloženošću, u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Za bolesnike za koje se zna da imaju ove genotipove (SLCO1B1 c.521CC ili ABCG2 c.421AA), preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

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

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednje vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) nastupaju unutar 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba ne može se odrediti jer je ovaj spoj gotovo netopljiv u vodenim medijima pogodnim za injekciju.

Istodobna primjena s hranom (obroci bogati mastima ili bez njih) nije imala učinka na oralnu bioraspoloživost ezetimiba kada se primjenjivao kao ezetimib tablete od 10 mg. Ezetimib se može primjenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija
Ezetimib i ezetimib glukuronid vezani su 99,7% odnosno od 88 do 92% na proteine ljudske plazme.

Biotransformacija
Ezetimib se metabolizira primarno u tankom crijevu i jetri konjugacijom s glukuronidom (reakcija II. faze) koju zatim slijedi ekskrecija u žuč. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I. faze) opažen je u svim vrstama koje su evaluirane. Ezetimib i ezetimib glukuronid su glavni derivati lijeka koji su detektirani u plazmi, koji čine približno 10 do 20%, odnosno 80 do 90% ukupnog lijeka u plazmi. Ezetimib kao i ezetimib glukuronid se sporo eliminiraju iz plazme, dokazana je značajna enterohepatična recirkulacija. Poluvrijeme eliminacije ezetimiba i ezetimib glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene ^{14}C ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno 78% odnosno 11% radioaktivne doze detektirano je u fecesu, odnosno urinu, tijekom perioda sakupljanja od 10 dana. Nakon 48 sati razina radioaktivnosti u plazmi više nije bila mjerljiva.

Posebne populacije:

Pedijatrijska populacija
Farmakokinetika ezetimiba u djece starije od 6 godina i odraslih je podjednaka. Za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina nema podataka o farmakokinetici lijeka. Klinička iskustva s

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

pedijatrijskom populacijom i adolescentima uključuju bolesnike s obiteljskom homozigotnom ili heterozigotnom hiperkolesterolemijom ili sitosterolemijom.

Starije osobe
Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su približno 2 puta više u starijih (≥ 65 godina) nego u mlađih (od 18 do 45 godina) ispitanika. Smanjenje LDL kolesterola i profil neškodljivosti između starijih i mlađih ispitanika liječenih ezetimibom su usporedivi. Zbog toga u starijih nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije jetre
Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib porasla je približno 1,7 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasifikacija: 5 ili 6 bodova), u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju s višekratnim dozama (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh klasifikacija: 7-9 bodova) srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib porasla je približno 4 puta na Dan 1 i Dan 14 u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre prilagodba doze nije neophodna. S obzirom da u bolesnika s umjerenim ili teškim (Child Pugh klasifikacija: >9 bodova) oštećenjem funkcije jetre učinci povećane izloženosti ezetimibu nisu poznati, primjena ezetimiba se u takvih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8; srednji CrCl <30 ml/min/1,73 m^2), srednja vrijednost AUC-a za ukupni ezetimib povećala se za približno 1,5 puta, u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n=9). Ocijenjeno je da ovaj rezultat nije klinički značajan. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prilagodba doze nije neophodna.

Bolesnik koji je naknadno uključen u isto ispitivanje (nakon presađivanja bubrega i koji je primao više lijekova, uključujući i ciklosporin), imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Spol
Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su nešto više (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Budući da su smanjenje LDL kolesterola i profil neškodljivosti usporedivi u muškaraca i u žena liječenih ezetimibom, prilagodba doze s obzirom na spol nije neophodna.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rosuvastatin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: u studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su u miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa pri višim dozama.
Reproduktivna toksičnost uočena je u štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba u životinja nisu identificirala ciljne organe za toksične učinke. U pasa tretiranih ezetimibom tijekom četiri tjedna (0,03 mg/kg/dan ili više) koncentracija kolesterola u žuči iz žučnog mjehura povišena je za činitelj 2,5 do 3,5. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju u pasa kojima su davane doze do 300 mg/kg/dan nije opažena povećana incidencija kolelitijaze ili drugi hepatobilijarni učinci. Iako značaj ovih podataka za ljude nije poznat, litogeni

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti.

U ispitivanjima s istodobnom primjenom ezetimiba i statina, opaženi toksični učinci su uglavnom bili oni koji su obično povezani sa statinima. Pojedini od tih toksičnih učinaka su bili izraženiji nego što je to opaženo za vrijeme liječenja samo sa statinima, što se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama pri istodobnoj primjeni. Takve interakcije nisu opažene u kliničkim ispitivanjima. Miopatija se pojavila u štakora tek nakon izloženosti dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijske doze za ljude (približno 20 puta veće od vrijednosti AUC za statine i 500 do 2000 puta veće od vrijednosti AUC za djelatne metabolite).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen samostalno ili zajedno sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Dugotrajni testovi karcinogenosti s ezetimibom bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinka na fertilitet mužjaka ili ženki štakora i nije bio teratogen u štakora ili zečeva niti je utjecao na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib prelazi placentnu barijeru štakora i zečeva kojima su u trudnoći davane višekratne doze od 1000 mg/kg/dan. Istodobna primjena ezetimiba i statina u štakora nije bila teratogena. Tijekom gravidnosti u ženki zečeva opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralješaka). Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom dovela je do uginuća zametaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
celuloza, mikrokristalična (E460)
laktoza
manitol (E421)
krospovidon vrste A
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat (E470b)
povidon K30
natrijev laurilsulfat (E487)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Ovojnica tablete:
laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin
željezov oksid, žuti (E172) – za 10 mg/10 mg, 15 mg/10 mg i 30 mg/10 mg
željezov oksid, crveni (E172) – za 15 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg
željezov oksid, crni (E172) – za 30 mg/10 mg i 40 mg/10 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 i 98 filmom obloženih tableta, u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Co-Roswera 5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-578445810
Co-Roswera 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-775674698
Co-Roswera 15 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-319752844
Co-Roswera 20 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-919934131
Co-Roswera 30 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-286941465
Co-Roswera 40 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-145186580

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Co-Roswera 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 15 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 20 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Roswera 40 mg/10 mg filmom obložene tablete

Datum prvog odobrenja:13. prosinca 2018.
Datum obnove odobrenja: 25. rujna 2024.

Co-Roswera 30 mg/10 mg filmom obložene tablete

Datum prvog odobrenja:29. rujna 2025.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. siječnja 2026.

HALMED
13 - 07 - 2026
ODOBRENO