

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Rosix-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule  
Rosix-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule  
Rosix-Am 20 mg/5 mg tvrde kapsule  
Rosix-Am 20 mg/10 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

10 mg/5 mg: svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).  
10 mg/10 mg: svaka tvrda kapsula sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).  
20 mg/5 mg: svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).  
20 mg/10 mg: svaka tvrda kapsula sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija) i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

10 mg/5 mg: tvrde želatinske kapsule veličine "1" i bijelo neprozirno tijelo kapsule s otisnutom crvenom oznakom "Aml 5 mg" i bijela neprozirna kapica s otisnutom zelenom oznakom "Rsv 10 mg".  
10 mg/10 mg: tvrde želatinske kapsule veličine "00" i bijelo neprozirno tijelo kapsule s otisnutom crvenom oznakom "Aml 10 mg i linijom" i bijela neprozirna kapica s otisnutom zelenom oznakom "Rsv 10 mg".  
20 mg/5 mg: tvrde želatinske kapsule veličine "00" i bijelo neprozirno tijelo kapsule s otisnutom crvenom oznakom "Aml 5 mg" i bijela neprozirna kapica s otisnutom zelenom oznakom "Rsv 20 mg i linijom".  
20 mg/10 mg: tvrde želatinske kapsule veličine "00" i bijelo neprozirno tijelo kapsule s otisnutom crvenom oznakom "Aml 10 mg i linijom" i bijela neprozirna kapica s otisnutom zelenom oznakom "Rsv 20 mg i linijom".

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Rosix-Am indiciran je kao zamjenska terapija za pacijente kod kojih rosuvastatin i amlodipin imaju adekvatan učinak i koje uzimaju istodobno u istim dozama kao u kombinaciji.

Lijek je indiciran za liječenje povišenog tlaka u odraslih pacijenata za koje je procijenjeno da imaju visok rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (za prevenciju ozbiljnih kardiovaskularnih događaja) kao dodatak korekciji ostalih čimbenika rizika ili uz jedno od sljedećih stanja s kojima koincidira:

- primarnu hiperkolesterolemiju (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješanu dislipidemiju (tip IIb), kao dodatak dijete, kad provođenje primjerene dijete i drugih nefarmakoloških mjera (primjerice vježbanje, smanjenje tjelesne mase) ne daje zadovoljavajuće rezultate

- homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju, kao dodatak dijeti i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. afereza LDL kolesterola) ili u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni.

## **4.2. Doziranje i način uporabe**

### Doziranje

Prije početka liječenja bolesnik treba biti stavljen na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola koja se mora provoditi i tijekom liječenja.

Preporučena doza Rosix-Am je jedna kapsula dnevno.

Fiksna kombinacija doza nije prikladna za početak liječenja.

Prije prelaska na Rosix-Am bolesnike treba kontrolirati na stabilnim dozama istodobno uzimanih monokomponenti. Dozu Rosix-Am treba odrediti prema dozama individualnih komponenti kombinacije u vremenu prelaska na novi lijek.

Ako je zbog nekog razloga potrebno promijeniti dozu bilo koje djelatne tvari fiksne kombinacije (npr. zbog dijagnosticirane nove povezane bolesti, promjene stanja bolesnika ili međudjelovanja lijekova), potrebno je ponovno primjenjivati pojedinačne komponente kako bi se odredilo doziranje.

U bolesnika s hipertenzijom amlodipin se primjenjuje u kombinaciji s tijazidskim diuretikom, alfa-adrenergičnim i beta-adrenergičnim blokatorima ili s inhibitorom enzima konverzije angiotenzina.

Pri istodobnoj primjeni tijazidskih diuretika, beta blokatora i inhibitora enzima konverzije angiotenzina nije potrebno prilagođavati dozu amlodipina.

### ***Starije osobe***

Nije potrebno prilagođavati dozu.

### ***Bolesnici s poremećajem rada bubrega***

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem rada bubrega.

U bolesnika s teškim poremećajem rada bubrega kontraindicirana je primjena svih doza Rosix-Am. (vidjeti dio 4.3. i 5.2.).

Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom. Amlodipin treba primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika koji su podvrgnuti dijalizi (vidjeti dio 4.4.).

### ***Bolesnici s poremećajem rada jetre***

Nisu utvrđene preporučene doze amlodipina za bolesnike s blagim do umjerenim poremećajem rada jetre. Farmakokinetika amlodipina nije ispitana kod teškog poremećaja rada jetre.

Nije bilo porasta sustavne izloženosti rosuvastatinu u osoba koje prema Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. No povećana sustavna izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji bio 8 i 9 (vidjeti dio 5.2.). U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Nema iskustva s primjenom u osoba kojima je prema Child-Pughovoj klasifikaciji broj bodova viši od 9. Rosix-Am je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

### ***Rasa***

Povećana sustavna izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijaca (vidjeti dio 5.2.).

### ***Genetski polimorfizam***

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu

(vidjeti dio 5.2.). Za bolesnike za koje se zna da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

#### ***Istodobno primijenjeni lijekovi***

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdmiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dio 4.4. i 4.5.). Kad god je to moguće, 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 učinkovitost rosuvastatina/amlopidina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Ne preporučuje se primjena rosuvastatina/amlopidina u bolesnika mlađih od 18 godina.

#### Način primjene

Kapsule rosuvastatina/amlopidina mogu se uzimati u bilo koje vrijeme dana, uz hranu ili bez nje. Treba ih progutati s tekućinom i ne smiju se žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

#### Povezane s komponentom rosuvastatina:

- aktivna bolest jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza i bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti
- teško oštećena funkcija bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- miopatija
- istodobno uzimanje ciklosporina
- trudnoća i dojenje te u žena fertilne dobi koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere
- preosjetljivost na rosuvastatin.

#### Povezane s komponentom amlopidina:

- teška hipotenzija
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. teška aortna stenoza)
- hemodinamski nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- preosjetljivost na amlopidin i derivate dihidropiridina.

#### Povezane s Rosix-Am:

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su liječeni većim dozama rosuvastatina, posebice kod doze od 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bolesti bubrega (vidjeti dio 4.8.). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava veća je pri dozi od 40 mg.

#### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija i rijetko rabdomioliza, zabilježeni su u bolesnika liječenih rosuvastatinom u svim terapijskim dozama, a osobito u dozama većim od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri istodobnoj primjeni ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija ne može se isključiti (vidjeti dio 4.5.) i potreban je oprez kod primjene ove kombinacije lijekova.

#### *Određivanje kreatin kinaze*

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kada postoji bilo kakav prihvatljiv alternativni uzrok povećanja vrijednosti CK koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su početne vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), radi potvrde nalaza mjerenje treba ponoviti unutar 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti CK više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

#### *Prije liječenja*

Rosix-Am, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu zbog komponente rosuvastatina. To su:

- oštećenje bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih bolesti
- povijest mišićne toksičnosti s drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zlouporaba alkohola
- dob iznad 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istodobna primjena fibrata.

U takvih bolesnika treba razmotriti rizik u odnosu na moguću korist liječenja te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti CK znatno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati.

#### *Tijekom liječenja*

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito ako su povezani s malaksalošću ili povišenom tjelesnom temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti vrijednost CK. Liječenje treba prekinuti ukoliko su vrijednosti CK znatno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i svakodnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda ako su vrijednosti CK povišene 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrate na normalu, tada treba razmisliti o ponovnom uvođenju rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi, uz pomni nadzor bolesnika. Rutinsko praćenje vrijednosti CK u asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatinom. IMNM klinički je 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 primjećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaza i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se kombinacija rosuvastatina/amlodipina i gemfibrozila ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Rosix-Am s fibratima ili niacinom treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Rosix-Am ne smije se primjenjivati sa sustavnom formulacijom fusidatne kiseline ili prije nego što istekne 7 dana nakon liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koje je neophodno liječiti fusidatnom kiselinom primjenu statina treba prekinuti tijekom liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi nastanka rabdomiolize (uključujući i sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika treba savjetovati da odmah zatraži savjet liječnika ako osjeti bol u mišićima ili slabost i preosjetljivost mišića.

Liječenje statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon uzimanja posljednje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, kada je potrebno dugotrajno liječenje fusidatnom kiselinom, npr. kod liječenja teških infekcija, nužnost istodobne primjene Rosix-Am i fusidatne kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i bolesnika staviti pod pomni medicinski nadzor.

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

#### Učinci na jetru

Poput drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, Rosix-Am mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkoholnih pića i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se prije početka liječenja rosuvastatinom i 3 mjeseca nakon toga, napraviti pretrage jetrene funkcije. Rosix-Am treba prestati uzimati ili se doza rosuvastatina mora smanjiti ako su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom, prije početka liječenja Rosix-Am, treba liječiti osnovnu bolest.

Poluvijek amlodipina je produljen i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Preporuke za doziranje nisu utvrđene. Amlodipin stoga treba početi uzimati od najmanje preporučene doze i s oprezom, i na početku liječenja i prilikom povećavanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre potrebna je spora titracija doze uz pažljivo praćenje stanja bolesnika.

#### Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost rosuvastatinu u Azijaca u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dio 4.2., 4.3. i 5.2.).

#### Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sustavna izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavinom. 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 dio 4.2. i 4.5.).

#### Intersticijska bolest pluća

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

#### Šećerna bolest

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinim

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 (s vrijednostima glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišenim trigliceridima, hipertenzijom) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

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

#### Hipertenzivna kriza

Sigurnost i učinkovitost amlodipina kod hipertenzivne krize nije dokazana.

#### Bolesnici sa zatajivanjem srca

Bolesnike sa zatajivanjem srca treba oprezno liječiti zbog komponente amlodipina. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV), zabilježena je veća incidencija plućnog edema u skupini bolesnika liječenih amlodipinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1.). Potreban je oprez prilikom primjene blokatora kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca jer oni mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

#### Primjena u bolesnika sa zatajenjem bubrega

Kod ovih bolesnika može se primjenjivati uobičajena doza amlodipina. Promjene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem poremećaja funkcije bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Zbog komponente rosuvastatina primjena Rosix-Am za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega kontraindicirana je u svim dozama (vidjeti dio 4.3. i 5.2.).

#### 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 Rosixom-Am treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Povezane s komponentom rosuvastatina

##### Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

*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 dio 4.2., 4.4. i 4.5. te Tablicu 1.).

*Ciklosporin:* Tijekom istodobne terapije rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1.). Rosuvastatin je kontraindiciran za bolesnike koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3.). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

*Inhibitori proteaze:* Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1.). Naprimjer, u ispitivanju farmakokinetike, istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i dvaju inhibitora proteinaza (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih je ispitanika bila povezana s otprilike trostrukim povećanjem AUC i sedmerostrukim povećanjem  $C_{max}$  rosuvastatina u stanju ravnoteže. Stoga se primjena rosuvastatina u bolesnika koji istodobno primaju neke kombinacije inhibitora proteinaza treba razmotriti nakon pažljivog određivanja prilagođene doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 4.2., 4.4., 4.5. i Tablicu 1.).

*Gemfibrozil i ostali pripravci za snižavanje lipida:* Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultirala je dvostruko većim vrijednostima rosuvastatina  $C_{max}$  i AUC (vidjeti dio 4.4.). Na temelju podataka dobivenih ispitivanjima specifičnih interakcija, ne očekuje se farmakološki značajna interakcija s fenofibratom, no moguća je farmakodinamička interakcija. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje snižuju lipide (1 g/dan i veće) povećavaju rizik od miopatije ako se daju istodobno s inhibitorima reduktaze HMG-CoA, vjerojatno zato što i sami mogu izazvati miopatiju.

*Ezetimib:* Pri primjeni 10 mg rosuvastatina istodobno s 10 mg ezetimiba AUC vrijednost rosuvastatina povećala se za 1,2 puta u bolesnika s hiperkolesterolemijom (Tablica 1.). No ne može se isključiti farmakodinamička interakcija Rosix-Am i ezetimiba u smislu nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

*Antacidi:* Pri primjeni rosuvastatina istodobno sa suspenzijom antacida koja je sadržavala aluminijev i magnezijev hidroksid, smanjila se koncentracija rosuvastatina u plazmi za otprilike 50%. Taj se učinak ublažio kada je antacid primijenjen 2 sata nakon Rosix-Am. Klinički značaj te interakcije nije ispitan.

*Eritromicin:* Pri istodobnoj primjeni rosuvastatina i eritromicina vrijednost AUC rosuvastatina smanjila se za 20%, a vrijednost  $C_{max}$  za 30%. Ta interakcija može biti posljedica povećanog motiliteta crijeva izazvanog eritromicinom.

*Enzimi citokroma P450:* Rezultati ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citokroma P450. Uz to, rosuvastatin je slab supstrat tih izoenzima. Stoga se ne očekuju interakcije među lijekovima koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ni ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4) nisu uočene klinički značajne interakcije.

*Tikagrelor:* Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

*Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1.):* Kada je rosuvastatin potrebno primjenjivati s drugim lijekovima koji povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze rosuvastatina treba prilagoditi. 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 ritonavir/atazanavir (povećanje od 3,1 puta).

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

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1-puta ↑
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 ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, jedna doza	2,8-puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 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 ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2-puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9-puta ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6-puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5-puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4-puta ↑
Dronedarone 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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, jedna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, jedna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, jedna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, jedna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓

\*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 "↑", bez promjene kao "↔", sniženje kao "↓".

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

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

#### Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

**Antagonisti vitamina K:** 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 antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

*Oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL):* Pri istodobnoj primjeni rosuvastatina i oralnog kontraceptiva povećala se AUC vrijednost etinilestradiola za 26%, a norgastrela za 34%. Pri odabiru doza oralnih kontraceptiva treba uzeti u obzir te povećane vrijednosti u plazmi. Nema podataka o farmakokinetici za osobe koje istodobno uzimaju rosuvastatin i HNL te se stoga sličan učinak ne može isključiti. No ta je kombinacija opsežno ispitana u žena tijekom kliničkih ispitivanja i dobro se podnosila.

*Ostali lijekovi:* Na temelju rezultata specifičnih interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

*Fusidatna kiselina:* Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom primjenom sustavne fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ovih interakcija (farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih, ili oboje) nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

#### Povezane s komponentom amlodipina

##### Učinak drugih lijekova na amlodipin

*Inhibitori CYP3A4:* Istodobna primjena amlodipina sa snažnim ili umjereno snažnim CYP3A4 inhibitorima (inhibitorima proteaze, antimikoticima (azolima), makrolidima poput eritromicina ili klaritromicina, verapamila ili diltiazema) može značajno povećati izloženost amlodipinu i rizik od hipotenzije. Kliničke translacije ovih PK varijacija mogu biti izraženije u starijih bolesnika. Stoga je potrebno pažljivo pratiti bolesnika i prilagoditi dozu.

*Induktori CYP3A4:* Nisu dostupni podaci vezani uz utjecaj CYP3A4 induktora na amlodipin. Istodobna upotreba CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, *hypericum perforatum* (gospina trava)) može rezultirati nižim koncentracijama amlodipina u plazmi. Amlodipin se treba koristiti oprezno u kombinaciji s CYP3A4 induktorima.

Ne preporučuje se istovremena primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer može doći do povećanja bioraspoloživosti u nekih bolesnika, što može dovesti do pojačanog učinka na sniženje krvnog tlaka.

*Dantrolen (infuzija):* U životinja su primijećene letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon intravenske primjene verapamila i dantrolena. Zbog rizika od pojave hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istovremenu primjenu blokatora kalcijevih kanala poput amlodipina kod bolesnika kod kojih se sumnja na malignu hipertermiju i uslijed liječenja maligne hipertermije.

##### Utjecaj amlodipina na druge lijekove

Antihipertenzivni učinak amlodipina može pojačati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova antihipertenzivnih svojstava.

*Takrolimus:* Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom, no farmakokinetički mehanizam te interakcije nije u potpunosti poznat. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina kod bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

#### *Inhibitori mehaničke mete rapamicina (mTOR-a)*

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istodobne primjene mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

*Ciklosporin:* Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim kod bolesnika s transplantacijom bubrega kod kojih je opaženo varijabilno povećanje koncentracija ciklosporina (u rasponu od 0% do 40%). U bolesnika s presađenim bubregom koji su liječeni amlodipinom razine ciklosporina treba pratiti i po potrebi smanjiti dozu.

*Simvastatin:* Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do povećanja izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa samim simvastatinom. Preporučuje se ograničiti dozu simvastatina na 20 mg na dan kod bolesnika koji uzimaju amlodipin.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Rosix-Am kontraindiciran je u trudnoći i tijekom 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 u trudnoći ima veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Sigurnost amlodipina u ljudskoj trudnoći nije utvrđena. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti rosuvastatina, a reproduktivna toksičnost uočena je kod većih doza amlodipina (vidjeti dio 5.3.). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

##### Dojenje

Dojenje je kontraindicirano tijekom uzimanja Rosix-Am. Nije poznato izlučuje li se amlodipin u majčino mlijeko.

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

##### Plodnost

Reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija zabilježene su u nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog djelovanja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Rosix-Am može imati blag do umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ispitivanja utjecaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima nisu provedena. No imajući u vidu njegova farmakodinamička svojstva, nije vjerojatno da bi rosuvastatin utjecao na te sposobnosti. Ipak, pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima valja imati na umu da se pri uzimanju lijeka katkada može javiti omaglica.

Amlodipin može imati blag ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik liječen amlodipinom pati od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, njegova sposobnost reagiranja može biti narušena. U takvim okolnostima potreban je oprez.

#### 4.8. Nuspojave

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

#### Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Rosuvastatin	Amlodipin
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukocitopenija, trombocitopenija	-	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije	-	Vrlo rijetko
	Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem	Rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	-	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Šećerna bolest <sup>1</sup>	Često	-
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji spavanja (nesanica, noćne more), depresija	Nije poznato	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu)	-	Manje često
	Zbunjenost	-	Rijetko
	Omaglica, glavobolja	Često	Često
Poremećaji živčanog sustava	Sinkopa	-	Manje često
	Somnolencija	-	Često
	Tremor, disgeuzija, hipoestezija, parestezija	-	Manje često
	Hipertonija	-	Vrlo rijetko
	Periferna neuropatija	Nije poznato	Vrlo rijetko
	Polineuropatija, gubitak pamćenja	Vrlo rijetko	-
	Poremećaj vida (uključujući diplopiju)	-	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	-	Manje često
	Srčani poremećaji		
Srčani poremećaji	Palpitacije	-	Često
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	-	Manje često
	Infarkt miokarda	-	Vrlo rijetko
	Krvožilni poremećaji		
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	-	Često
	Hipotenzija	-	Manje često
	Vaskulitis	-	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog	Dispneja	Nije poznato	Manje često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Rosuvastatin	Amlodipin	
sustava, prsišta i sredoprsja	Rinitis	-	Manje često	
	Kašalj	Nije poznato	Manje često	
Poremećaji probavnog sustava	Promjena navika pražnjenja crijeva (uključujući proljev i zatvor)	-	Često	
	Povraćanje	-	Manje često	
	Bol u trbuhu	Često	Često	
	Mučnina	Često	Često	
	Dispepsija	-	Često	
	Suha usta	-	Manje često	
	Gastritis, hiperplazija gingive	-	Vrlo rijetko	
	Zatvor	Često	-	
	Pankreatitis	Rijetko	Vrlo rijetko	
	Proljev	Nije poznato	-	
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	
	Žutica	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	
	Porast jetrenih transaminaza	Rijetko	Vrlo rijetko	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	-	Manje često	
	Purpura, promjena boje kože, hiperhidroza, egzantem	-	Manje često	
	Angioedem, multififormni eritem, eksfolijativni dermatitis, Quinckeov edem, osjetljivost na svjetlost	-	Vrlo rijetko	
	Osip	Manje često	Manje često	
	Svrbež	Manje često	Manje često	
	Urtikarija	Manje često	Manje često	
	Stevens-Johnsonov sindrom	Nije poznato	Vrlo rijetko	
	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Nije poznato		
	Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova	-	Često
		Bol u leđima	-	Manje često
Grčevi u mišićima		-	Često	
Mijalgija		Često	Manje često	
Miopatija (uključujući miozitis)		Rijetko	-	
Rabdomioliza		Rijetko	-	
Sindrom sličan lupusu		Rijetko	-	
Puknuće mišića		Rijetko	-	
Artralgija		Vrlo rijetko	Manje često	
Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija		Nije poznato	-	
Poremećaji tetiva, ponekad složeni zbog puknuća	Poremećaji tetiva, ponekad složeni zbog puknuća	Nije poznato	-	
	Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaj mikturicije, nokturija, povećana učestalost mokrenja	-	Manje često
		Hematurija	Vrlo rijetko	-

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Rosuvastatin	Amlodipin
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Poremećaji potencije (impotencija)	-	Manje često
	Ginekomastija	Vrlo rijetko	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Često
	Umor	-	Često
	Edem	Nije poznato	Vrlo često
Pretrage	Bol u prsima, bol, slabost	-	Manje često
	Povećanje tjelesne mase, smanjenje tjelesne mase	-	Manje često

<sup>1</sup> Učestalost ovisi o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (vrijednost glukoze u krvi natašte 2: 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljeni su izolirani slučajevi ekstrapiramidnog sindroma kod primjene amlodipina.

Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, pojava neželjenih učinaka ovisi o primijenjenoj dozi lijeka.

#### Opis odabranih nuspojava

*Učinci na bubrege:* Proteinurija, koja se otkriva test trakom i uglavnom je tubularnog porijekla, zabilježena je kod bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Razlike u koncentracijama proteina u urinu, od urina bez proteina ili proteina u tragovima do ++ ili više, zabilježene su kod <1% bolesnika u neko vrijeme tijekom uzimanja doza od 10 i 20 mg te u otprilike 3% bolesnika koji su dobivali 40 mg. Manji porast koncentracija proteina u urinu, od urina bez proteina do proteina u tragovima zabilježen je pri primjeni doze od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija se spontano smanjuje ili nestaje tijekom daljnje terapije. Pregledom podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet nisu pronađene uzročno-posljedične veze između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Hematurija je zabilježena kod bolesnika liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju malu učestalost hematurije.

*Učinci na mišićno-koštani sustav:* Učinci na mišićno-koštani sustav, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko rabdomioliza, s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega, zabilježeni su tijekom primjene svih doza rosuvastatina, a posebno onih većih od 20 mg.

Porast razina kreatin kinaze povezan s dozom zabilježen je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatičnom i prolaznom porastu. Ako su razine kreatin kinaze povišene (> 5 x gornje granice), liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

*Učinci na jetru:* Kao i tijekom primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze u manjeg broja bolesnika koji uzimaju rosuvastatin zabilježen je porast transaminaza povezan s dozom; u većini slučajeva radilo se o blagom, asimptomatičnom i prolaznom porastu.

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod primjene nekih statina:

- seksualne smetnje
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost prijave rabdomiolize, ozbiljnih renalnih događaja i ozbiljnih hepatičkih događaja (karakteriziranih uglavnom povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza) viša je kod doze od 40 mg.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Dostupni podaci pokazuju da predoziranje velikom količinom amlodipina može dovesti do izrazite periferne vazodilatacije te moguće refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i potencijalno produljena sustavna hipotenzija, uključujući šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

### Liječenje

U slučaju predoziranja primjenu Rosix-Am treba prekinuti, a bolesnika treba liječiti simptomatski. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija.

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta te praćenje volumena cirkulirajuće tekućine i mokrenja. Vazokonstriktor može pomoći u ponovnoj uspostavi vaskularnog tonusa i krvnog tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski kalcijev glukonat može pomoći u poništavanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

Ispiranje želuca može biti korisno u nekim slučajevima. Pokazalo se da primjena aktivnog ugljena u zdravih dobrovoljaca odmah ili do 2 sata nakon ingestije 10 mg amlodipina smanjuje njegovu apsorpciju.

Budući da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza biti od koristi. Nije vjerojatno da će se rosuvastatin ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Sredstva za modificiranje lipida, kombinacije, ATK oznaka: C10BX09.

#### Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor reduktaze HMG CoA, enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A u mevalonat, preteču kolesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, koja je ujedno i ciljni organ za snižavanje razine kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih receptora za LDL na površini stanica, pospješujući tako pohranu i katabolizam LDL-a, te inhibira sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući time ukupni broj čestica VLDL-a i LDL-a.

#### Amlodipin

Amlodipin je inhibitor ulaska kalcijevih iona iz dihidropiridinske skupine (blokator sporih kanala ili

antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski ulaz iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom relaksirajućem učinku na glatke mišiće krvnih žila. Nije utvrđen točan mehanizam djelovanja kojim amlodipin ublažava anginu, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje sljedećim mehanizmima:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*afterload*) rada srca. Budući da frekvencija srca ostaje stabilna, smanjenje tlačnog opterećenja smanjuje potrošnju energije i potrebu miokarda za kisikom.
2. Amlodipin također vjerojatno dovodi do dilatacije glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemijskim područjima. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom kod bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Kod bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog sporog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pectoris, primjena dnevne doze amlodipina poboljšava toleranciju tjelesnog napora i produljuje vrijeme do pojave bolova kao i vrijeme do depresije ST spojnice od 1 mm te smanjuje učestalost napada angine pectoris, kao i potrebu uzimanja gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan s nepovoljnim metaboličkim učincima ili promjenama u koncentraciji lipida u plazmi te je pogodan za primjenu u bolesnika s astmom, šećernom bolešću i gihtom.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija, distribucija

#### *Rosuvastatin/amlodipin*

Brzina i opseg apsorpcije Rosix-Am ekvivalent su bioraspoloživosti rosuvastatina i amlodipina kad se primjenjuju u pojedinačnim tabletama. U farmakokinetičkim ispitivanjima istodobna primjena 10 mg amlodipina uzrokovala je povećanje od približno 1,2 puta  $C_{max}$  i 1,1 AUC rosuvastatina.

#### *Rosuvastatin*

Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se oko 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 20%. Rosuvastatin u velikoj mjeri ulazi u jetru, koja je primarno mjesto sinteze kolesterola i uklanjanja LDL-kolesterola. Volumen distribucije rosuvastatina je otprilike 134 litre. Približno 90% rosuvastatina veže se na proteine plazme, uglavnom na albumin.

#### *Amlodipin*

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipina, vršne koncentracije amlodipina u plazmi postižu se nakon 6–12 sati. Apsolutna bioraspoloživost procijenjena je na vrijednosti između 64% i 80%. Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja amlodipina pokazala su da se otprilike 97,5% cirkulirajućeg lijeka veže na proteine plazme. Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

### Biotransformacija, eliminacija

#### *Rosuvastatin*

Rosuvastatin se metabolizira u ograničenoj mjeri (približno 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* u humanim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citokromom P450. Pri tome CYP2C9 je glavni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj mjeri. Glavni

identificirani metaboliti su N-dezmetil i laktonski metaboliti. N-dezmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički inaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze. Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), dok se ostatak izlučuje urinom. Približno 5% izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi približno 20 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se pri višim dozama. Srednji geometrijski klirens iznosi približno 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, ulazak rosuvastatina u stanice jetre posredovan je membranskim prijenosnikom OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

#### *Amlodipin*

Terminalno poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi otprilike 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

#### Linearnost/nelinearnost

Sustavna se izloženost rosuvastatinu povećava razmjerno dozi. Farmakokinetički se pokazatelji nakon opetovanih dnevnih doza ne mijenjaju.

#### Posebne populacije:

##### *Dob i spol*

Nije bilo klinički značajnog utjecaja dobi ni spola na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je jednaka kao i u zdravih dobrovoljaca.

Vrijeme postizanja vršnih koncentracija u plazmi starijih i mlađih bolesnika je slično. U starijih bolesnika klirens amlodipina se smanjuje, što rezultira povećanjem vrijednosti AUC i poluvremena eliminacije. Povećanje vrijednosti AUC i poluvremena eliminacije lijeka kod bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bilo je u skladu s očekivanjima za tu dobnu skupinu ispitanika.

##### *Rasa*

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju otprilike dvostruko povećanje medijana rosuvastatina AUC i  $C_{max}$  u Azijaca (Japan, Kina, Filipini, Vijetnam i Koreja) u usporedbi s pripadnicima bijele rase; u Indijaca su AUC i  $C_{max}$  otprilike 1,3 puta veće. Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i crne rase.

##### *Oštećenje bubrega*

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije bubrega, blago do umjereno oslabljena funkcija bubrega nije utjecala na plazmatske koncentracije rosuvastatina ni njegovog N-dezmetil metabolita. U ispitanika s jako oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) plazmatska koncentracija rosuvastatina bila je tri puta veća, a koncentracija N-dezmetil metabolita devet puta veća nego u zdravih dobrovoljaca. Plazmatske koncentracije rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u osoba na hemodijalizi bile su otprilike 50% veće nego u zdravih dobrovoljaca.

##### *Oštećenje jetre*

Ispitivanje bolesnika s različitim stupnjevima insuficijencije jetre nisu pokazala povećanu izloženost rosuvastatinu u osoba s brojem bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji 7 ili manjim. No u dvoje ispitanika s brojem bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji 8 i 9 sustavna izloženost rosuvastatinu bila je barem dvostruko veća od one u ispitanika s manjim brojem bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji. Nema iskustava s bolesnicima s brojem bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji većim od 9.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s oštećenjem jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s posljedičnim duljim poluvijekom i



povećanjem AUC-a za otprilike 40–60%.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Rosuvastatin

Neklinički podaci na temelju konvencionalnih farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali poseban rizik za ljude. Specifična ispitivanja učinka na hERG nisu provedena. Nuspojave koje nisu opažene u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećene u životinja pri razinama izloženosti sličnim kliničkim razinama izloženosti bile su sljedeće:

U ispitivanjima toksičnosti pri višekratnom doziranju opažene su histopatološke promjene jetre, vjerojatno zbog farmakološkog djelovanja rosuvastatina, i to u miševa, štakora te u manjoj mjeri s učincima na žučni mjehur pasa, ali ne i majmuna. Osim toga, opažena je testikularna toksičnost u majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je očita u štakora, sa smanjenom veličinom i tjelesnom masom te preživljenjem mladunčadi, pri dozama toksičnim po majku, pri čemu je sustavna izloženost bila nekoliko puta iznad terapijskih razina izloženosti.

#### Amlodipin

##### *Reproductivna toksikologija*

Reproductivna ispitivanja kod štakora i miševa pokazala su produljenje termina poroda, produljeno trajanje poroda i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju omjera mg/kg.

##### *Utjecaj na plodnost*

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta\* veća od 10 mg kao najviše preporučene doze za ljude na temelju omjera mg/m<sup>2</sup>). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozama usporedivim s onima kod ljudi na temelju omjera mg/kg, pokazali su smanjene razine folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

##### *Kancerogeneza, mutogeneza*

Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama izračunatim za razinu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, slično kao i za štakore dva puta\* veća od 10 mg kao najviše preporučene kliničke doze na temelju omjera mg/m<sup>2</sup>) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore. Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke povezane s lijekom na razini gena ili kromosoma.

\* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

*Sadržaj kapsule:* kukuruzni škrob; škrob, prethodno geliran; mikrokristalična celuloza; krospovidon tip A; natrijev stearilfumarat.

*Ovojnica kapsule:* želatina; titanijev dioksid (E171).

*Crvena boja:* šelak (E904); propilenglikol (E1520); koncentrirana otopina amonijaka (E527); željezov oksid, crveni (E172); kalijev hidroksid (E525).

*Zelena boja:* šelak (E904); titanijev dioksid (E171); *indigo carmine*, *aluminium lake* (E132); željezov

oksid, žuti (E172); koncentrirana otopina amonijaka (E527); propilenglikol (E1520).

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

30 mjeseci.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister od poliamid-aluminij-PVC (laminata) i aluminijske folije: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 i 100 kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6. Posebne mjere pri zbrinjavanju**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Rosix-Am 10 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-275391137  
Rosix-Am 10 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-463840961  
Rosix-Am 20 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-977231010  
Rosix-Am 20 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-542074590

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

22. svibnja 2018./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19.08.2022.