

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ROSIX DUO 5 mg/100 mg tvrde kapsule
ROSIX DUO 10 mg/100 mg tvrde kapsule
ROSIX DUO 20 mg/100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ROSIX DUO 5 mg/100 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

ROSIX DUO 10 mg/100 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

ROSIX DUO 20 mg/100 mg tvrde kapsule: jedna tvrda kapsula sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin kalcija) i 100 mg acetilsalicilatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka 5 mg/100 mg tvrda kapsula sadrži 25,92 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Svaka 10 mg/100 mg tvrda kapsula sadrži 51,84 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Svaka 20 mg/100 mg tvrda kapsula sadrži 103,68 mg laktoze hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

5 mg/100 mg: tvrda želatinska kapsula veličine 2 s neprozirnim tijelom bijele boje i neprozirnom kapicom tamnozeleno boje. Svaka kapsula sadrži jednu bijelu ili gotovo bijelu, bikonveksnu, ovalnu neobloženu tabletu acetilsalicilatne kiseline i jednu filmom obloženu, smeđu, bikonveksnu, okruglu tabletu rosuvastatina od 5 mg.

10 mg/100 mg: tvrda želatinska kapsula veličine 1 s neprozirnim tijelom bijele boje i crnom oznakom "ASA 100" te neprozirnom kapicom svijetlo zelene boje i crnom oznakom "RSV 10". Svaka kapsula sadrži jednu bijelu ili gotovo bijelu, bikonveksnu, ovalnu, neobloženu tabletu acetilsalicilatne kiseline i jednu filmom obloženu, smeđu, bikonveksnu, okruglu tabletu rosuvastatina 10 mg.

20 mg/100 mg: tvrda želatinska kapsula veličine 0 s neprozirnim tijelom bijele boje i crnom oznakom "ASA 100" te neprozirnom kapicom zelene boje i crnom oznakom "RSV 20". Svaka kapsula sadrži jednu bijelu ili gotovo bijelu, ovalnu, neobloženu tabletu acetilsalicilatne kiseline i dvije filmom obložene, smeđe, bikonveksne, okrugle tablete rosuvastatina 10 mg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ROSIX DUO je indiciran za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja kao nadomjesna terapija u odraslih bolesnika koji su adekvatno kontrolirani monokomponentama davanim istodobno u ekvivalentnim terapijskim dozama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza lijeka ROSIX DUO je jedna kapsula dnevno.

Kombinacija fiksne doze nije prikladna za početnu terapiju.

Prije prelaska na lijek ROSIX DUO bolesnike se treba kontrolirati stabilnim dozama monokomponenti koje se uzimaju u isto vrijeme. Doziranje lijeka ROSIX DUO se treba temeljiti na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u vrijeme prelaska.

Ako je promjena doziranja potrebna za bilo koju djelatnu tvar fiksne kombinacije iz bilo kojeg razloga (npr. novodijagnosticirana vezana bolest, promjena stanja bolesnika ili zbog interakcije s lijekovima), pojedinačne komponente se treba ponovno koristiti kako bi se utvrdila doza.

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindicirana je primjena svih doza lijeka ROSIX DUO (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre kontraindicirana je primjena svih doza lijeka ROSIX DUO.

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje prema Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Međutim, povećana sistemska izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova bio 8 i 9 prema Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s primjenom rosuvastatina u osoba kojima je broj bodova iznad 9 prema Child-Pughovoj klasifikaciji.

ROSIX DUO je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je u Azijata (vidjeti dio 5.2).

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Bolesnicima za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Istodobno primijenjena terapija

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) povećava se 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 dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće, treba se razmotriti primjenu zamjenskih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid terapije rosuvastatinom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik istodobnog liječenja kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5). Veće doze acetilsalicilatne kiseline umanjuju djelotvorne učinke rosuvastatina, stoga se treba izbjegavati uzimanje dodatnih doza acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost rosuvastatina/acetilsalicilatne kiseline u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Rosuvastatin/acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 18 godina.

Način primjene

ROSIX DUO se može primijeniti bilo kada tijekom dana i treba ga se uzimati s hranom. Kapsule se trebaju progutati s puno tekućine. Kapsule se ne smiju žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Povezane s rosuvastatinom:

- aktivna bolest jetre, uključujući i neobjašnjivo, trajno povišenje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povišenje tih vrijednosti 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- miopatija
- u bolesnika koji istodobno dobivaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- istodobno liječenje ciklosporinom
- trudnoća i dojenje te primjena u žena fertilne dobi koje ne koriste primjerene mjere kontracepcije
- preosjetljivost na rosuvastatin.

Povezane s acetilsalicilatnom kiselinom:

- preosjetljivost na acetilsalicilatnu kiselinu. Preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL); bolesnici s astmom, rinitisom i nosnim polipima; bolesnici s postojećom mastocitozom, u kojih primjena acetilsalicilatne kiseline može izazvati teške reakcije preosjetljivosti (uključujući cirkulatorni šok s naletima crvenila, hipotenziju, tahikardiju i povraćanje).
- aktivan peptički ulkus ili opetovana pojava peptičkog ulkusa u anamnezi i/ili želučano/crijeva krvarenja ili druge vrste krvarenja, npr. cerebrovaskularno krvarenje
- hemoragijska dijateza, poremećaji koagulacije, kao što su trombocitopenija i hemofilija
- teško oštećenje funkcije jetre i bubrega
- teško dekompenzirano zatajivanje srca
- primjena metotreksata u dozi > 15 mg/tjedan (vidjeti dio 4.5)
- doze > 150 mg acetilsalicilatne kiseline/dan tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Povezane s lijekom ROSIX DUO:

- preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

ROSIX DUO sadrži sojino ulje

Ako ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte uzimati ovaj lijek.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rosuvastatin

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika liječenih visokim dozama rosuvastatina, uglavnom 40 mg i bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija nije bila znak akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja veća je za dozu od 40 mg.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama većim od 20 mg. Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize tijekom istodobne primjene ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5) pa je stoga potreban oprez tijekom njihove istodobne primjene.

Određivanje kreatin kinaze

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

Prije liječenja

ROSIX DUO, kao i drugi lijekovi koji sadrže inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu, zbog rosuvastatina kao komponente. Ovo uključuje sljedeće:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- mišićna toksičnost tijekom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zlouporaba alkohola
- dob iznad 70 godina
- okolnosti u kojima može doći do povišenja vrijednosti u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2)
- istodobna uporaba fibrata.

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

Za vrijeme liječenja

Od bolesnika se treba zahtijevati da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, posebno kad su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U takvih se bolesnika mora odrediti vrijednost kreatin kinaze. Terapija se treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta i manje u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba

H A L M E D

28 - 10 - 2024

ODOBRENO

razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjim dozama uz pomno praćenje. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima, uključujući rosuvastatin, vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM; engl. *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). IMNM je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim vrijednostima kreatin kinaze u serumu koje perzistiraju 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 neku drugu terapiju. 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 rosuvastatina/acetilsalicilatne kiseline i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni lijeka ROSIX DUO i fibrata ili niacina se treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

ROSIK DUO se ne smije istodobno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, kao niti unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba se prekinuti liječenje statinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5). Bolesnike se treba savjetovati da hitno zatraže savjet liječnika ukoliko imaju bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti. Terapija statinom se može ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, u kojima je potrebno produljiti sistemsku primjenu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom lijeka ROSIX DUO i fusidatne kiseline treba se razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja, i pod strogim liječničkim nadzorom.

Lijek ROSIX DUO ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje 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 napadaji).

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 (vidjeti dio 4.8). 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 ROSIX DUO treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Učinci na funkciju jetre

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, lijek ROSIX DUO s oprezom se treba primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Preporučuje se prije i tri mjeseca nakon početka liječenja rosuvastatinom učiniti kontrolu parametara funkcije jetre. Liječenje lijekom ROSIX DUO se treba prekinuti ili smanjiti dozu rosuvastatina kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom treba se liječiti osnovnu bolest prije početka terapije lijekom ROSIX DUO.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu sistemsku izloženost rosuvastatinu u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

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

Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća tijekom liječenja nekim statinima, posebno kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivan kašalj i poremećaj općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne mase i vrućica). Ako postoji sumnja u razvoj intersticijske bolesti pluća u bolesnika, terapije statinom se treba prekinuti.

Šećerna bolest

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, dok u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak buduće šećerne bolesti mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena dijabetička skrb. Međutim, ovaj rizik prevladan je smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne smije biti razlogom za prekid liječenja statinom. Bolesnike s rizikom (vrijednost glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba se nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

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

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskih bolesnika u dobi 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin procjena linearnog rasta (visine), tjelesne mase, indeksa tjelesne mase i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici ograničena je na razdoblje od dvije godine. Nakon dvije godine liječenja tijekom ispitivanja nisu primijećeni nikakvi učinci na rast, tjelesnu masu, indeks tjelesne mase ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze (> 10x iznad gornje granice normalnih vrijednosti) i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih ispitivanja na odraslima (vidjeti dio 4.8).

Miastenija gravis ili okularna miastenija

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

Acetilsalicilatna kiselina

Ne preporučuje se istodobno liječenje antikoagulansima (derivati kumarina, heparin) i općenito se trebaju izbjegavati. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, indicirano je često praćenje internacionalnog normalizirajućeg omjera (INR; engl. *International Normalised Ratio*), a bolesnike se treba upozoriti da prate znakove krvarenja, osobito u probavnom traktu.

Potreban je oprez u bolesnika s preosjetljivošću na druge analgetike/ protuupalne lijekove / antireumatike ili druge alergene tvari (vidjeti dio 4.3). Nužno je pažljivo medicinsko praćenje i u bolesnika s već postojećim alergijama (npr. kože, pruritusom, urtikarijama), astmom, peludnom groznicom, otečenom nosnom sluznicom (nosni polipi) ili kroničnom respiratornom bolešću.

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne ulkusne bolesti i/ili gastrointestinalnog krvarenja trebaju izbjegavati primjenu acetilsalicilatne kiseline (jer može uzrokovati iritaciju sluznice želuca i krvarenje).

Potreban je oprez u bolesnika s insuficijencijom jetre (budući da se acetilsalicilatna kiselina metabolizira uglavnom putem jetre, vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili bolesnika s poremećajem cirkulacije srca i krvnih žila (npr. bolest krvnih žila bubrega, kongestivno zatajenje srca, smanjenje volumena krvi, veliki operativni zahvat, sepsa ili veliko krvarenje): acetilsalicilatna kiselina može dodatno povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega ili akutnog zatajenja bubrega.

Pri niskim dozama acetilsalicilatna kiselina smanjuje izlučivanje mokraćne kiseline. U predisponiranih bolesnika to može izazvati napadaj gihta.

Ne preporučuje se istodobna primjena ove djelatne tvari s urikozurčnim lijekovima kao što su benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon (vidjeti dio 4.5).

Acetilsalicilatna kiselina se mora primjenjivati s oprezom u slučajevima vrlo teškog menstrualnog krvarenja.

Poželjno je prekinuti primjenu acetilsalicilatne kiseline prije kirurškog zahvata (uključujući vađenje zuba) zbog rizika od produljenog vremena krvarenja ili pogoršanja krvarenja. Trajanje prekida liječenja se treba odrediti od slučaja do slučaja, ali obično će trajati jedan tjedan.

Moguća je povezanost između acetilsalicilatne kiseline i Reyeovog sindroma kada se daje djeci. Reyeov sindrom je vrlo rijetka bolest, koja utječe na mozak i jetru, i može biti opasna po život. ROSIX DUO ne smije se davati djeci ili adolescentima s febrilitetom, osim ako je to izričito naznačeno od strane liječnika i samo ako su druge mjere neučinkovite (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s teškim nedostatkom glukoze-6-fosfat dehidrogenaze: acetilsalicilatna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Čimbenici koji mogu povećati rizik od hemolize uključuju visoke doze, vrućicu ili akutne infekcije.

Alkohol može povećati rizik od gastrointestinalnih ozljeda ako se uzima s acetilsalicilatnom kiselinom. Bolesnike se treba upozoriti na rizik od gastrointestinalnih ozljeda i krvarenja tijekom uzimanja rosuvastatina i acetilsalicilatne kiseline s alkoholom, posebno ako je unos alkohola kroničan ili u velikim količinama.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezane s rosuvastatinom

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 dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Ciklosporin: Tijekom istodobnog liječenja ciklosporinom i rosuvastatinom, vrijednosti AUC (površine ispod krivulje) rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta više od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze i rosuvastatina može jako povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Tako je u farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja $C_{\max}$ rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za smanjenje vrijednosti lipida u krvi: Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila ima za posljedicu dvostruko povećanje vršne koncentracije ($C_{\max}$) i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuje se bilo kakva značajna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, dok je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina) koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kada se primjenjuju kao monoterapija.

Ezetimib: Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ipak, farmakodinamička interakcija lijeka ROSIX DUO i ezetimiba, koja bi mogla dovesti do štetnih učinaka, ne može se isključiti (vidjeti dio 4.4).

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za otprilike 50%. Taj je učinak bio ublažen kada se antacid primjenjivao 2 sata nakon lijeka ROSIX DUO. Kliničko značenje te interakcije do sada nije ispitivano.

Eritromicin: Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina imala je za posljedicu 20%-tno smanjenje $AUC_{(0-t)}$ i 30%-tno smanjenje $C_{\max}$ rosuvastatina. Ta interakcija je vjerojatno posljedica povećanja motiliteta crijeva koje uzrokuje eritromicin.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni 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 značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibira CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti također 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 se mora 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 primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan pri povećanju doze rosuvastatina iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja		
2 puta ili više od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
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 ↑
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 ↑
Teriflunomid	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 ↑
Capmatinib 400mg 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 ↑
Fostamatinib 100 mg, 2 puta dnevno	20 mg, jedna doza	2,0 puta ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od 2 puta povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 10 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-a rosuvastatina*
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.		

Sljedeći lijekovi/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina pri istodobnoj primjeni: Aglelitazar 0,3 mg doziranje 7 dana; Fenofibrat 67 mg 7 dana TID doziranje; Flukonazol 200 mg 11 dana OD doziranje; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8 dana BID doziranje; Ketokonazol 200 mg 7 dana BID doziranje; Rifampin 450 mg 7 dana OD doziranje; Silimarin 140 mg 5 dana TID doziranje.

Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titiranje rosuvastatina prema višim dozama u bolesnika koji istodobno primjenjuju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem INR-a. Prekid primjene ili titiranja doze rosuvastatina prema smanjivanju doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovodi do povećanja AUC etinil estradiola za 26%, a norgestrela za 34%. Navedena povećanja vrijednosti u plazmi se trebaju uzeti u obzir kad se određuje doza kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o mogućoj interakciji u žena koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, stoga se sličan učinak ne može isključiti. Međutim, navedena kombinacija korištena je u žena u kliničkim ispitivanjima i one su je dobro podnosile.

Ostali lijekovi

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

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bez obzira radi se li o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili oboje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu rosuvastatina se treba prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

Povezane s acetilsalicilatnom kiselinom

Upotreba nekoliko inhibitora agregacije trombocita, tj. acetilsalicilatna kiselina, NSAIL, tiklopidin, klopogrel, tirofiban, eptifibatid, povećava rizik od krvarenja, kao i njihova kombinacija s heparinom i njegovim derivatima (hirudin, fondaparinux), oralnim antikoagulantima i tromboliticima. Kliničke i biološke parametre hemostaze treba se redovito pratiti u bolesnika koji će primati trombolitičku terapiju.

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (koristi se u dozama >15 mg/tjedan): kombinirani lijekovi, metotreksat i acetilsalicilatna kiselina, povećavaju hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata uzrokovanog acetilsalicilatnom kiselinom. Stoga je istodobna primjena metotreksata s lijekom ROSIX DUO kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici (benzbromaron, probenecid i sulfinpirazon): smanjeni učinak izlučivanja mokraćne kiseline zbog kompeticijskog djelovanja u bubrežnim tubulima.

Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka ROSIX DUO s urikozuricima (vidjeti dio 4.4).

Valproatna kiselina: povećani rizik od štetnih učinaka zbog istiskivanja salicilata iz proteina plazme.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećani rizik od krvarenja u probavnom sustavu zbog sinergističkih učinaka.

Digoksin: povećanje koncentracije u plazmi.

Antidiijabetici poput inzulina, sulfonilureje u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom u većim dozama: povećani rizik od hipoglikemijskog učinka.

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri primjeni

Diuretici: rizik od akutnog zatajenja bubrega uslijed smanjene glomerularne filtracije putem smanjene sinteze bubrežnih prostaglandina. Preporučuje se hidracija bolesnika i praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja. Smanjenje učinka može biti uzrokovano antagonistima aldosteronskih receptora (spironolaktonom i kalijevim kanrenoatom) ili diureticima Henleove petlje (npr. furosemidom).

Sistemske glukokortikoidi: istodobna primjena steroida (osim hidrokortizona kao nadomjesne terapije u Addisonovoj bolesti): povećan rizik od gastrointestinalnih štetnih učinaka.

Metotreksat koji se koristi u dozama nižim od 15 mg/tjedan: kombinirani lijekovi, metotreksat i acetilsalicilatna kiselina, povećavaju hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog bubrežnog klirensa metotreksata uzrokovanog acetilsalicilatnom kiselinom. Tijekom prvih tjedana primjene kombinacije trebaju se provoditi tjedne krvne pretrage. Potrebno je pomno praćenje u prisutnosti čak i blago oštećene funkcije bubrega, kao i u starijih osoba.

Metamizol može smanjiti učinak acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se uzima istodobno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju male doze acetilsalicilatne kiseline za kardioprotekciju.

Heparin u kurativnim dozama ili u starijih bolesnika: Kada se acetilsalicilatna kiselina primjenjuje istodobno s heparinom u kurativnim dozama ili u starijih bolesnika, postoji povećan rizik od krvarenja. Potrebno je pažljivo pratiti INR, aPTV (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme) i/ili vrijeme krvarenja u slučaju istodobne primjene oba lijeka.

NSAIL: povećani rizik od krvarenja i oštećenja gastrointestinalne sluznice te povećanje produljenja vremena krvarenja.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Ostali antikoagulansi (derivati kumarina, heparin u preventivnom doziranju), acetilsalicilatna kiselina može povećati rizik od krvarenja ako se primijeni prije trombolitičke terapije. Bolesnike koji će primiti trombolitičku terapiju stoga je potrebno pomno nadzirati zbog znakova vanjskog ili unutarnjeg krvarenja (npr. modrica).

Ostali trombocitni antiagreganti i drugi trombolitici (npr. tiklopidin, klopido­grel): povećani rizik od krvarenja zbog produljenog vremena zgrušavanja.

NSAIL: Istodobna primjena (isti dan) nekih NSAIL (osim acetilsalicilatne kiseline), kao što su ibuprofen i naproksen, može oslabiti ireverzibilni antitrombocitni učinak acetilsalicilatne kiseline. Klinička važnost ove interakcije nije poznata. Liječenje bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom s nekim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, poput ibuprofena ili naproksena, može ograničiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilatne kiseline.

Antihipertenzivi (osobito ACE inhibitori)

Antacidi: antacidi mogu povećati bubrežno izlučivanje acetilsalicilatne kiseline alkaliziranjem urina.

Alkohol: dodatno oštećuje sluznicu probavnoga sustava i produljuje vrijeme krvarenja.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen inhibira učinak niskih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita pri istodobnoj primjeni sa acetilsalicilatnom kiselinom. Međutim, s obzirom na ograničenja ovih podataka i nesigurnosti oko ekstrapolacije podataka ex vivo na kliničku primjenu, ne mogu se iznijeti čvrsti zaključci u vezi s redovitom primjenom ibuprofena. Klinički značajan učinak se vjerojatno neće pojaviti kod povremene primjene ibuprofena (vidjeti dio 5.1).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

ROSIX DUO je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Rosuvastatin

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti odgovarajuće kontracepcijske metode.

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 rosuvastatinom. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, liječenje se treba odmah prekinuti.

Acetilsalicilatna kiselina

Sigurnost acetilsalicilatne kiseline u trudnoći u ljudi nije utvrđena. Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju da postoji povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize prilikom primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Dosadašnja iskustva primjene acetilsalicilatne kiseline u trudnica u dozi između 50 i 150 mg dnevno tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne pokazuju dokaze tokolize, povećane tendencije krvarenja ili preranog zatvaranja duktus arteriozusa.

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Dojenje je kontraindicirano tijekom primjene lijeka ROSIX DUO.

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

Male količine acetilsalicilatne kiseline i njegovih metabolita prelaze u majčino mlijeko.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ROSIK DUO može malo ili umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Međutim, na temelju farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem, treba se uzeti u obzir da se tijekom primjene ovog lijeka može javiti omaglica.

Acetilsalicilatna kiselina nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10000$)
- nepoznato (nemogućnost procjene iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave	Učestalost	
		Rosuvastatin	Acetilsalicilatna kiselina
Poremećaji krvi i limfnog sustava	krvarenje poput krvarenja iz nosa, krvarenja iz gingive, ekhimoze ili krvarenja u urogenitalnom traktu s mogućim produljenjem vremena zgrušavanja (vidjeti dio 4.4)	-	često
	intrakranijalno krvarenje, krv u mokraći. nakon dugotrajne primjene acetilsalicilatne kiseline od 100 mg može se javiti anemija uzrokovana nedostatkom željeza zbog okultnog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta.	-	manje često
	teško krvarenje poput cerebralnog krvarenja, osobito u bolesnika s nekompenziranim visokim krvnim tlakom i/ili istodobno liječenje antikoagulansima, koje u pojedinim	-	rijetko

H A L M E D
28 - 10 - 2024
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave	Učestalost	
		Rosuvastatin	Acetilsalicilatna kiselina
	slučajevima može biti opasno po život		
	trombocitopenija	rijetko	-
	hemoliza i hemolitička anemija u bolesnika s teškim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze.	-	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti kože, dišnog sustava, gastrointestinalnog trakta i kardiovaskularnog sustava, osobito u bolesnika s astmom. Mogući simptomi su: sniženi krvni tlak, napadi nedostatka zraka, rinitis, nosna kongestija, anafilaktički šok ili Quinckeov edem.	-	rijetko
	reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem	rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija	-	vrlo rijetko
	smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline dovodi do napada gihta u susceptibilnih bolesnika		vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	šećerna bolest ¹	često	-
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato	-
	mentalna zbunjenost	-	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja	često	rijetko
	polineuropatija, gubitak pamćenja	vrlo rijetko	-
	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (nesanica, noćne more)	nepoznato	
	miastenija gravis	nepoznato	-
Poremećaji oka	okularna miastenija	nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinita	oštećenje sluha ili tinitus	-	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj, dispneja	nepoznato	-
Poremećaji probavnog sustava	žgaravica	-	često
	povraćanje		često
	bol u abdomenu	često	često
	mučnina	često	često
	manji gubitak krvi iz gastrointestinalnog trakta (mikrokrvarenje)		često
	konstipacija	često	-

H A L M E D
28 - 10 - 2024
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave	Učestalost	
		Rosuvastatin	Acetilsalicilatna kiselina
	pankreatitis	rijetko	-
	proljev	nepoznato	često
	gastrointestinalni ulkusi, koji u vrlo rijetkim slučajevima mogu dovesti do perforacije		manje često
	gastrointestinalno krvarenje		manje često
	gastrointestinalna upala		manje često
	u slučaju prethodnog oštećenja crijevnih sluznica, u lumenu crijeva mogu se stvoriti višestruke membrane s mogućom naknadnom stenozom		nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis	vrlo rijetko	-
	žutica	vrlo rijetko	-
	povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	rijetko	-
	povišene vrijednosti funkcije jetre		vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožne reakcije		manje često
	osip	manje često	-
	pruritus	manje često	-
	urtikarija	manje često	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	nepoznato	-
	multiformni eritem		vrlo rijetko
	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	nepoznato	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija	često	-
	miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza, sindrom nalik lupusu, ruptura mišića	rijetko	-
	artralgija	vrlo rijetko	-
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	nepoznato	-
	poremećaji tetiva, ponekad komplicirani rupturom	nepoznato	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećena bubrežna funkcija i akutno zatajenje bubrega	-	vrlo rijetko
	hematurija	vrlo rijetko	
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki	ginekomastija	vrlo rijetko	-

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave	Učestalost	
		Rosuvastatin	Acetilsalicilatna kiselina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	često	-
	edem	nepoznato	-

¹Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

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

Opis odabranih nuspojava

Učinci na funkciju bubrega: Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika koji su bili liječeni 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 mg i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su primjenjivali 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 terapije. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina, a prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza s i bez akutnog bubrežnog zatajenja prijavljeni su u bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama većim od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje vrijednosti kreatin kinaze zabilježeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako se vrijednosti kreatin kinaze povećaju više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje rosuvastatinom se treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na funkciju jetre: Kao i u 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 dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4).

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

Pedijatrijska populacija: Povišenja kreatin kinaze $>10\times$ GGN i simptomi u mišićima nakon vježbanja ili povećane tjelesne aktivnosti češće su primijećeni u 52-tjednom kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima u usporedbi s odraslima (vidjeti dio 4.4). U ostalim aspektima, sigurnosni profil rosuvastatina bio je sličan u djece i adolescenata u usporedbi s odraslima.

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 Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Rosuvastatin

Do sada je iskustvo s predoziranje rosuvastatina ograničeno.

Nema posebnog načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je bolesniku pružiti simptomatsko liječenje i po potrebi uvesti suportivne mjere liječenja. Trebaju se pratiti pokazatelji jetrene funkcije i vrijednost kreatin kinaze. Hemodijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

Acetilsalicilatna kiselina

Predoziiranje nije vjerojatno zbog niske razine acetilsalicilatne kiseline u lijeku ROSIX DUO. Međutim, intoksikacija (slučajno predoziiranje) u vrlo male djece ili terapijsko predoziiranje u starijih osoba može se pojaviti kako slijedi:

Sljedeći su simptomi povezani s umjerenom intoksikacijom: omaglica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Uz teške intoksikacije javljaju se ozbiljni poremećaji acido-bazne ravnoteže. Početna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkaloze. Nakon toga dolazi do respiratorne acidoze kao rezultata supresivnog učinka na respiratorni centar. Metabolička acidoza također nastaje zbog prisutnosti salicilata. S obzirom na to da se djeca, dojenčad i mala djeca često liječe samo u kasnim fazama intoksikacije, obično su već dostigli stadij acidoze.

Mogući su i sljedeći znakovi otrovanja: hipertermija i znojenje, što dovodi do dehidracije, nemira, konvulzija, halucinacija i hipoglikemije. Depresija živčanog sustava može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Smrtonosna doza acetilsalicilatne kiseline je 25-30 grama. Koncentracije salicilata u plazmi iznad 300 mg/l (1,67 mmol/l) ukazuju na intoksikaciju.

Liječenje

U slučaju predoziranja liječenje lijekom ROSIX DUO se treba prekinuti te osigurati suportivno i simptomatsko liječenje. Ako je primijenjena toksična doza, potreban je prijem u bolnicu. S umjerenom intoksikacijom može se napraviti pokušaj izazivanja povraćanja; ako to ne uspije, indicirano je ispiranje želuca. Zatim se primjenjuju aktivni ugljen (adsorbens) i natrijev sulfat (laksativ). Indicirana je alkalizacija mokraće (250 mmol NaHCO₃ tijekom 3 sata) uz praćenje pH mokraće. Hemodijaliza je najprikladniji oblik liječenja za tešku intoksikaciju. Potrebno je pratiti funkciju jetre i vrijednosti kreatin kinaze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: sredstva za modificiranje lipida, kombinacije, ATK oznaka: C10BX05.

Rosuvastatin

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

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

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL). Smanjuje, također, ApoB, neHDL-kolesterol (neHDL), VLDL kolesterol (VLDL), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I. Rosuvastatin smanjuje i omjere LDL/HDL, ukupni C/HDL, neHDL/HDL i ApoB/ApoA-I.

Terapijski učinak postiže se unutar tjedan dana od početka liječenja, a 90% potpunog odgovora postiže se za 2 tjedna. Potpuni odgovor se obično postiže za 4 tjedna i održava se nakon toga uz kontinuiranu terapiju.

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina ireverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Ovaj učinak na trombocite nastaje zbog acetilacije ciklooksigenaze. To nepovratno inhibira sintezu tromboksana A₂ (prostaglandin koji potiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju) u trombocitima. Ovaj je učinak nepovratan i obično traje cijeli 8-dnevni životni vijek trombocita.

Paradoksalno, acetilsalicilatna kiselina također inhibira sintezu prostaciklina (prostaglandin koji inhibira agregaciju trombocita i ima vazodilatacijski učinak) u endotelnim stanicama krvnih žila. Ovaj je učinak privremen.

Čim se acetilsalicilatna kiselina eliminira iz krvi, jezgre endotelne stanice ponovno sintetiziraju prostaciklin.

Kao rezultat toga, jedna, niska dnevna doza acetilsalicilatne kiseline (< 100 mg/dan) rezultira inhibicijom tromboksana A₂ u trombocitima bez znatnog utjecaja na sintezu prostaciklina.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ROSIX DUO u svim podskupinama pedijatrijske populacije u odobrenoj indikaciji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija, distribucija

Rosuvastatin

Najveća koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%. Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-kolesterola. Volumen raspodjele rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelanjčevine plazme, uglavnom za albumin.

Genski polimorfizmi: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova

specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Acetilsalicilatna kiselina

Nakon peroralne primjene, acetilsalicilatna kiselina se brzo apsorbira u proksimalnom dijelu tankog crijeva. Najveća koncentracija u plazmi postiže se nakon 0,5-2 sata. Međutim, znatan dio doze hidrolizira se u želučanoj stijenci tijekom apsorpcije.

Apsorpcija acetilsalicilatne kiseline je općenito brza i potpuna nakon peroralne primjene. Hrana smanjuje brzinu apsorpcije acetilsalicilatne kiseline ali ne i opseg apsorpcije.

Volumen distribucije acetilsalicilatne kiseline iznosi približno 0,20 l/kg tjelesne mase. Prvi produkt pretvorbe dobiven iz acetilsalicilatne kiseline je protuupalna, učinkovita salicilatna kiselina koja se u udjelu od 90% veže na proteine plazme, uglavnom albumin.

Salicilatna kiselina polako se raspršuje u sinoviju i sinovijalnu tekućinu. Prodire u posteljicu i prelazi u majčino mlijeko.

Biotransformacija, eliminacija

Rosuvastatin

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktone. 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. Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% se izluči u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi 20 sati. Geometrijska srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za unos rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj je prijenosnik važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Acetilsalicilatna kiselina

Acetilsalicilatna kiselina se prvenstveno pretvara u salicilnu kiselinu hidrolizom. Poluvijek acetilsalicilatne kiseline je kratak, otprilike 15-20 minuta.

Salicilatna kiselina se zatim pretvara u konjugate glicinske kiseline i glukuronske kiseline te tragove gentizinske kiseline. Pri višim terapijskim dozama već je prekoračen kapacitet pretvorbe salicilatne kiseline, a farmakokinetika nije linearna. To uzrokuje da se poluvijek eliminacije salicilatne kiseline produlji s nekoliko sati na približno 24 sata.

Izlučivanje je uglavnom putem bubrega.

Tubularna resorpcija salicilatne kiseline ovisi o pH. Alkaliziranjem urina udio nepromijenjene salicilne kiseline u izlučivanju povećava se s približno 10% na približno 80%.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol

Kod odraslih osoba dob ili spol nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je slična kao u odraslih dobrovoljaca.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC i $C_{\max}$ rosuvastatina u krvi Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana AUC i $C_{\max}$. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Rosuvastatin

Uobičajena farmakološka ispitivanja sigurnosti primjene te ispitivanja određivanja genotoksičnog i kancerogenog potencijala nisu ukazala na poseban rizik za ljude. Nisu provedeni specifični testovi procjene učinka na hERG. Neke od nuspojava, koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, uočene su na životinjskim modelima pri dozama sličnim onima u kliničkoj primjeni. Tako su u studijama toksičnosti ponovljenih doza kao posljedica farmakološkog učinka rosuvastatina uočene histopatološke promjene u jetri miševa i štakora te u manjem obimu promjene u žučnom mjehuru pasa ali ne i u majmuna. Toksičan učinak na testise majmuna i pasa uočen je pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna u štakora, a očitovala se u smanjenoj veličini i masi mladunčadi te njihovu preživljenju. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku i sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

Acetilsalicilatna kiselina

Dokumentacija o pretkliničkim podacima o sigurnosti acetilsalicilatne kiseline vrlo je opsežna. U ispitivanjima na životinjama salicilati u visokim dozama su uzrokovali oštećenja bubrega, ali ne i drugih organa. Acetilsalicilatna kiselina ispitana je opsežno na moguće mutagene i kancerogene učinke; nisu utvrđeni relevantni dokazi potencijalnih mutagenih ili kancerogenih učinaka.

Zabilježeno je da salicilati imaju teratogene učinke (kao što su srčane i koštane malformacije, gastroshiza) na nekoliko životinjskih vrsta. Opisani su poremećaji implantacije, embriotoksični i fetotoksični učinci te oštećena sposobnost učenja u potomstva nakon prenatalnog izlaganja acetilsalicilatnoj kiselini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Filmom obložena tableta rosuvastatina:

Tabletna jezgra

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
magnezijev oksid, težak
krospovidon (tip A)
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
magnezijev stearat

Film-ovojnica

polivinil alkohol
titanijev dioksid (E 171)
talk
željezov oksid, žuti (E 172)
lecitin (soja)
željezov oksid, crveni (E 172)
ksantan guma
željezov oksid, crni (E 172)

Tableta sa acetilsalicilatnom kiselinom:

celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni bezvodni
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E 171)
indigotin (E 132)
željezov oksid, žuti (E 172)

Crna tinta:

šelak
propilenglikol
amonijak, jaka otopina
željezov oksid, crni (E 172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 kapsula u PA/Al/PVC (laminat) //Al blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je 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 DUO 5 mg/100 mg: HR-H-076410504

ROSIX DUO 10 mg/100 mg: HR-H-344380952

ROSIX DUO 20 mg/100 mg: HR-H-382360423

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. listopada 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.10.2024.

H A L M E D
28 - 10 - 2024
ODOBRENO