

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Paravano® duo, 10 mg + 10 mg, film tablete

Paravano® duo, 20 mg + 10 mg, film tablete

Paravano® duo, 40 mg + 10 mg, film tablete

INN: rosuvastatin, ezetimib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Paravano duo, 10 mg + 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10,40 mg rosuvastatin-kalcijuma (što odgovara 10 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

Paravano duo, 20 mg + 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20,80 mg rosuvastatin-kalcijuma (što odgovara 20 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

Paravano duo, 40 mg + 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 41,60 mg rosuvastatin-kalcijuma (što odgovara 40 mg rosuvastatina) i 10 mg ezetimiba.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 200,50 mg (što odgovara 190,47 mg laktoze, bezvodne).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Paravano duo, 10 mg + 10 mg, film tablete

Bež, okrugla, bikonveksna film tableta, sa prečnikom oko 10 mm i utisnutim znakom "EL 4" na jednoj strani.

Paravano duo, 20 mg + 10 mg, film tablete

Žuta, okrugla, bikonveksna film tableta, sa prečnikom oko 10 mm i utisnutim znakom "EL 3" na jednoj strani.

Paravano duo, 40 mg + 10 mg, film tablete

Bela, okrugla, bikonveksna film tableta, sa prečnikom oko 10 mm i utisnutim znakom "EL 2" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperholesterolemija

Lek Paravano duo je indikovano kao dodatna terapija uz dijetu kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom, kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata koji su adekvatno kontrolisani istovremenom primenom rosuvastatina i ezetimiba kao zasebnih lekova, u istoj dozi kao što je doza u njihovoj fiksnoj kombinaciji.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Lek Paravano duo je indikovano za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja kao supstituciona terapija kod pacijenata koji imaju koronarnu bolest srca (KBS) i koji u istoriji bolesti imaju akutni koronarni sindrom (AKS), a koji su adekvatno kontrolisani istovremenom primenom rosuvastatina i ezetimiba kao zasebnih lekova, u istoj dozi kao što je doza u njihovoj fiksnoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijent treba da bude na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida, koju treba da nastavi i tokom terapije lekom Paravano duo.

Lek Paravano duo nije pogodan za započinjanje terapije. Terapiju treba započeti sa monokomponentnim lekovima, a tek nakon utvrđivanja njihovih odgovarajućih doza moguć je prelazak na fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib odgovarajuće jačine.

Pacijenti treba da koriste jačinu fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib koja odgovara njihovoj prethodnoj terapiji. Preporučena doza leka Paravano duo je jedna tableta dnevno.

Lek Paravano duo može biti dat u dozama 10 mg + 10 mg, 20 mg + 10 mg i 40 mg + 10 mg i kao takav nije pogodan za lečenje pacijenata kojima je potrebna doza rosuvastatina od 5 mg.

Istovremena primena sa sekvestrantima žučnih kiselina

Lek Paravano duo treba uzeti ili ≥ 2 sata pre ili ≥ 4 sata nakon primene sekvestranata žučnih kiselina (*videti odeljak 4.5*).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg (*videti odeljak 4.4*). Kombinacija sa fiksnom dozom nije pogodna za početni tretman. Zapocinjanje lečenja ili prilagođavanje doze, ako je potrebno, treba da se uradi samo sa monokomponentama i kada se uspostave odgovarajuće doze, moguće je preći na odgovarajuću dozu kombinacije fiksne doze.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min). Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana u svim dozama (*videti odeljke 4.3 i 5.2*).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze (*Child-Pugh* skor 5 do 6). Ne preporučuje se primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod pacijenata sa umerenim (*Child-Pugh* skor 7 do 9) ili teškim (*Child-Pugh* skor > 9) oštećenjem funkcije jetre (*videti odeljke 4.4 i 5.2*). Fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (*videti odeljak 4.3*).

Rasa

Povećana sistemska izloženost zabeležena je kod ljudi azijske rase (*videti odeljke 4.4 i 5.2*). Kod pacijenata azijskog porekla preporučuje se početna doza rosuvastatina od 5 mg. Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg je kontraindikovana kod ovih pacijenata (*videti odeljke 4.3 i 5.2*).

Genetski polimorfizam

Određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (*videti odeljak 5.2*). Kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove specifične tipove polimorfizma preporučuje se manja doza fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg (*videti odeljak 4.4*). Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (*videti odeljak 4.3*).

Istovremena primena drugih lekova

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib daje u kombinaciji sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usled interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom) (*videti odeljke 4.4 i 4.5*).

Kad god je moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib. U situacijama kada je istovremena primena ovih lekova sa fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib (*videti odeljak 4.5*).

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Lek Paravano duo treba uzimati jednom dnevno u isto vreme svakog dana, sa ili bez hrane. Tabletu treba progutati celu sa vodom.

4.3. Kontraindikacije

Lek Paravano duo je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivne supstance (rosuvastatin, ezetimib) ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1;
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre uključujući i neobjašnjivi, perzistentni porast transaminaza u serumu, kao i svaki porast transaminaza u serumu koji 3 puta prelazi gornju granicu normale (GGN) (*videti odeljak 4.4*);
- tokom trudnoće, dojenja i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere (*videti odeljak 4.6*);
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min) (*videti odeljak 5.2*);
- kod pacijenata sa miopatijom (*videti odeljak 4.4*);
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin (*videti odeljak 4.5*);
- kod pacijenata koji istovremeno primaju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (*videti odeljak 4.5*).

Fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:

- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min);
- hipotireoidizam;
- postojanje lične ili porodične istorije naslednih mišićnih bolesti;

- prethodna istorija mišićne toksičnosti pri primeni drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata;
- zloupotreba alkohola;
- situacije kada može da dođe do povišenih koncentracija rosuvastatina u plazmi;
- pacijenti azijskog porekla;
- istovremena upotreba fibrata (*videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstvo na skeletne mišiće

Kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin, bez obzira na dozu, a posebno pri dozama većim od 20 mg, zabeleženo je delovanje na skeletne mišiće, kao npr. mialgija, miopatija i retko rabdomioliza. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Ukoliko postoji sumnja na prisustvo miopatije na osnovu mišićnih simptoma ili ukoliko je miopatija potvrđena na osnovu porasta vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK), potrebno je odmah obustaviti terapiju fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib, ali i primenu bilo kog drugog leka za koji je poznato da je povezan sa povećanim rizikom od pojave rabdomiolize. Sve pacijente koji uzimaju fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib treba upozoriti na rizik od pojave miopatije i reći im da odmah prijave pojavu bilo kakvog neobjašnjivog bola u mišićima, slabosti ili osetljivosti u mišićima (*videti odeljak 4.8*).

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaze (CK) ne treba meriti nakon iscrpljujućeg fizičkog napora ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja CK koji mogu da utiču na tumačenje rezultata.

Ako su vrednosti CK značajno povišene pre uvođenja terapije ($> 5xGGN$), posle 5 – 7 dana treba uraditi testove da se ovi rezultati potvrde. Ako ponovljeni test pre uvođenja terapije pokaže da je $CK > 5xGGN$, terapiju ne treba započinjati.

Pre terapije

Fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore za miopatiju/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:

- oštećenje funkcije bubrega;
- hipotireoidizam;
- lična ili porodična istorija naslednih mišićnih poremećaja;
- prethodna istorija mišićne toksičnosti sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratom;
- zloupotreba alkohola;
- starosna dob preko 70 godina;
- situacije u kojima može da dođe do povišenih koncentracija rosuvastatina u plazmi (*videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2*);
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako su koncentracije CK značajno povišene pre uvođenja terapije ($> 5xGGN$), terapiju ne treba započinjati.

Za vreme trajanja terapije

Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčenje mišića, posebno ako su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba meriti koncentraciju CK. Terapiju treba obustaviti ako su koncentracije CK značajno povišene ($> 5xGGN$) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i ako su koncentracije $CK \leq 5xGGN$). Ukoliko se simptomi povuku, a vrednosti CK se vrate u opseg normalnih vrednosti, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje terapije fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib ili drugog odgovarajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi i uz medicinski nadzor. Rutinsko praćenje koncentracije CK kod pacijenata bez simptoma nije neophodno. Zabeleženi su vrlo retki slučajevi imuno-posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim koncentracijama kreatin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uz prateću terapiju. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije jeste zabeležena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze uz derivate fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antifungalne lekove, inhibitore proteaza i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Prema tome, ne preporučuje se istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib i gemfibrozila. Korist od dodatnog smanjenja nivoa lipida pri istovremenoj primeni fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib sa fibratima ili niacinom treba pažljivo proceniti u odnosu na potencijalne rizike pri primeni takve kombinacije. Istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg sa fibratima je kontraindikovana (*videti odeljke 4.3, 4.5 i 4.8*).

Fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib ne treba koristiti kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjima koja ukazuju na miopatiju ili predisponiraju razvoju oštećenja funkcije bubrega usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvat, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji ili nekontrolisani epileptički napadi).

Dejstvo na jetru

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina kod pacijenata je uočeno konsektivno povećanje nivoa transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normale).

Preporučuje se da se test funkcije jetre obavi pre započinjanja i 3 meseca nakon započinjanja terapije rosuvastatinom. Terapiju rosuvastatinom treba obustaviti ili smanjiti dozu ako nivo transaminaza u serumu bude veći od trostruke vrednosti gornje granice normale. Incidenca teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom manifestuju kao povišena koncentracija transaminaza) u postmarketinškom periodu veća je pri primeni doze rosuvastatina od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je izazvana hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib treba lečiti osnovnu bolest.

S obzirom da nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu, kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre upotreba fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib se ne preporučuje (*videti odeljak 5.2*).

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili fatalne, prijavljene su kod rosuvastatina. U vreme prepisivanja leka, pacijente treba upozoriti na znake i simptome teških kožnih reakcija i pažljivo ih pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, lečenje rosuvastatinom treba odmah prekinuti i razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

Ako je pacijent razvio tešku reakciju kao što je SJS ili DRESS pri upotrebi rosuvastatina, kod tog pacijenta se ne sme ni u jednom trenutku ponovo započinjati terapija rosuvastatinom.

Bolest jetre i alkohol

Fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib treba oprezno koristiti kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju oboljenje jetre u anamnezi.

Dejstvo na bubrege

Proteinurija, otkrivena test trakom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih višim dozama rosuvastatina, posebno dozom od 40 mg i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (*videti odeljak 4.8*). U postmarketinškom periodu, incidenca prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi rosuvastatina od 40 mg. Potrebno je razmotriti procenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju rosuvastatin u dozi od 40 mg.

Intersticijalna bolest pluća

U izuzetnim slučajevima prijavljena je intersticijalna bolest pluća kod upotrebe nekih statina, posebno pri dugotrajnim terapijama (*videti odeljak 4.8*). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ako se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Mijastenja gravis i očna mijastenija

U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini izazivaju de novo ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (*videti odeljak 4.8*). Uzimanje leka Paravano duo treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugi statin (ponovo) primenjen.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini kao klasa lekova povećavaju nivo glukoze u krvi nekih pacijenata, koji imaju visok rizik od nastanka dijabetesa u budućnosti i mogu dovesti do takvog nivoa hiperglikemije da je potrebna odgovarajuća terapija. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba prekidati terapiju statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (nivo glukoze u krvi natašte 5,6 mmol/L–6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim vodičima.

U JUPITER studiji, zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa melitusa 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u placebo grupi, uglavnom kod pacijenata sa koncentracijom glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/L.

Antikoagulansi

Ukoliko se fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib primenjuje kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulansi ili fluindion, treba pažljivo pratiti vrednosti INR-a (Međunarodnog normalizovanog odnosa, eng. *International Normalized Ratio*) (*videti odeljak 4.5*).

Ciklosporin

Videti odeljke 4.3 i 4.5.

Fibrati

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba u kombinaciji sa fibratima nije utvrđena (*videti odeljke 4.3 i 4.5*). Ukoliko postoji sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji primaju fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib i fenofibrat, potrebno je da se urade pregledi žučne kese i da se prekine sa terapijom (*videti odeljke 4.5 i 4.8*).

Fusidinska kiselina

Ne smeju se istovremeno primenjivati fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib i fusidinska kiselina za sistemsku primenu ili tokom 7 dana po prestanku terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se sistemsku primenu fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su istovremeno primali fusidinsku kiselinu i statine (*videti odeljak 4.5*). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinski savet ukoliko primete bilo koji simptom mišićne slabosti, bol ili napetost u mišićima. Terapija statinima se može nastaviti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim slučajevima kada je produžena sistemsku primenu fusidinske kiseline neophodna, npr. u terapiji teških infekcija, može se razmotriti istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib i fusidinske kiseline i to zavisno od slučaja i pod strogim medicinskim nadzorom.

Inhibitori proteaza

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavirovom uočena je povećana sistemsku izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od sniženja koncentracije lipida primenom fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje nivoa rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i tokom titriranja doze fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib nije prethodno prilagođena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaza (*videti odeljke 4.2 i 4.5*).

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu izloženost ljudi azijske rase rosuvastatinu u poređenju sa ljudima bele rase (*videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2*).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena, stoga se primena ovog leka ne preporučuje kod ove starosne grupe.

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovane kombinacije

Ciklosporin

Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (*videti odeljak 4.3*).

Tokom istovremene terapije rosuvastatinom i ciklosporinom, PIK vrednosti rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće od vrednosti zabeleženih kod zdravih ispitanika (*videti odeljak 4.3*). Istovremena primena nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi.

U ispitivanju na osam pacijenata nakon presađivanja bubrega koji su primali stalnu dozu ciklosporina i kod kojih je klirens kreatinina bio veći od 50 mL/min, primena pojedinačne doze ezetimiba od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrednosti PIK ukupnog ezetimiba 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u poređenju sa kontrolnom grupom u drugom ispitivanju u kojem su bili zdravi ispitanici koji su primali samo ezetimib (n=17). U drugom ispitivanju jedan pacijent sa presađenim bubregom i teškim oštećenjem funkcije bubrega koji je primao ciklosporin i nekoliko drugih lekova, imao je čak 12 puta veću koncentraciju ukupnog ezetimiba u poređenju sa kontrolnom grupom u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom kroz dva perioda kod 12 zdravih ispitanika, primena 20 mg ezetimiba dnevno tokom 8 dana sa pojedinačnom dozom od 100 mg ciklosporina sedmog dana ispitivanja, rezultovala je srednjim povećanjem PIK-a ciklosporina u proseku za 15% (u rasponu od 10% sniženja do 51% povećanja) u poređenju sa primenom pojedinačne doze samo 100 mg ciklosporina. Nije sprovedeno kontrolisano ispitivanje uticaja istovremeno primenjenog ezetimiba na koncentraciju ciklosporina kod pacijenata sa presađenim bubregom.

Kombinacije koje se ne preporučuju

Inhibitori proteaza

Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremeno davanje inhibitora proteaza može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (*videti Tabelu u odeljku 4.5*). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaza (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) zdravim ispitanicima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Prema tome, istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib i određenih kombinacija inhibitora proteaza, može se razmotriti samo posle pažljivog podešavanja doze fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (*videti odeljke 4.2 i 4.4 i Tabelu u odeljku 4.5*).

Inhibitori transportnih proteina

Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATP1B1 i efluksni transportni protein BCRP. Istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (*videti odeljke 4.2 i 4.4 i Tabelu u odeljku 4.5*).

Gemfibrozil i drugi lekovi za snižavanje koncentracije lipida

Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila, dovodila je do dvostrukog povećanja C_{max} i PIK rosuvastatina (*videti odeljak 4.4*). Istovremena primena sa gemfibrozilom dovela je do umerenog povećanja koncentracije ukupnog ezetimiba (oko 1,7 puta).

Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može doći do farmakodinamske interakcije.

Istovremena primena sa fenofibratom dovela je do umerenog povećanja koncentracije ukupnog ezetimiba (oko 1,5 puta).

Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) kojima se snižava nivo lipida (≥ 1 g/dan) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju kada se daju kao monoterapija.

Kod pacijenata koji primaju fenofibrat i ezetimib, lekari treba da imaju na umu da postoji mogući rizik od razvoja holelitijaze i oboljenja žučne kese (*videti odeljke 4.4 i 4.8*). Ukoliko se sumnja na holelitijazu kod pacijenata koji dobijaju ezetimib i fenofibrat, indikovana su ispitivanja žučne kese, a ovu terapiju treba obustaviti (*videti odeljak 4.8*). Nisu sprovedena ispitivanja istovremene primene ezetimiba sa drugim fibratima. Fibrati mogu da povećaju izlučivanje holesterola u žuč što dovodi do pojave holelitijaze. U ispitivanjima na životinjama ezetimib je ponekad dovodio do povećanja koncentracije holesterola u žuči, ali ovaj uticaj nije uočen kod svih životinjskih vrsta (*videti odeljak 5.3*). Ipak, ne može se isključiti mogućnost rizika za stvaranje žučnih kamenaca tokom primene ezetimiba u terapijskim dozama.

Istovremena primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u dozi od 40 mg + 10 mg sa fibratima je kontraindikovana (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Fusidinska kiselina

Nisu sprovedene studije interakcije rosuvastatina sa fusidinskom kiselinom. Rizik od nastanka miopatije, uključujući rabdomiolizu može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije je nepoznat (bilo da je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili se radi o obe). Postoje izveštaji o rabdomiolizi (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su dobijali ovu kombinaciju. Ukoliko je sistemska terapija fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju fiksnom kombinacijom rosuvastatin+ezetimib treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom (*videti takođe odeljak 4.4*).

Ostale interakcije

Antacidi

Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene rosuvastatina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

Istovremena primena sa antacidima smanjila je brzinu resorpcije ezetimiba ali nije imala uticaj na njegovu bioraspodivnost. Ovo smanjenje brzine resorpcije ne smatra se za klinički značajnim.

Eritromicin

Istovremena primena rosuvastatina i eritromicina dovela je do 20% smanjenja PIK i 30% smanjenja C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može da bude izazvana povećanim motilitetom creva do kojeg dovodi eritromicin.

Enzimi citohroma P450

Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. Uz to, rosuvastatin se sporo metaboliše putem ovih izoenzima. Zato se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina, flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Pretklinička ispitivanja pokazala su da ezetimib ne indukuje enzime citohroma P450 koji učestvuju u metabolizmu lekova. Nisu zabeležene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lekova koji se metabolišu putem citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili putem N-acetiltransferaze.

Antagonisti vitamina K

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titiranje doze rosuvastatina kod pacijenata koji istovremeno primaju i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulans) može da dovede do povećanja INR. Obustava ili smanjivanje doze rosuvastatina može da dovede do smanjenja INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrednosti INR.

U ispitivanju koje je sprovedeno kod 12 zdravih odraslih osoba muškog pola, istovremena primena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajan uticaj na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme. Međutim, postoje postmarketinški izveštaji o povišenim vrednostima INR-a kod pacijenata koji su primali ezetimib kao dodatnu terapiju uz varfarin ili fluindion. Ukoliko se fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib uvede kao dodatna terapija uz varfarin, neki drugi kumarinski antikoagulans ili fluindion, potrebno je da se obezbedi odgovarajuće praćenje vrednosti INR (*videti odeljak 4.4*).

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST)

Istovremena primena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodila je do povećanja PIK etinil estradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povišene nivoe lekova u plazmi treba imati na umu kada se bira doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanike koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST pa se ne mogu isključiti slični efekti. Međutim, ova kombinacija je bila intenzivno korišćena u kliničkim ispitivanjima i podnošljivost je bila dobra.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, tokom istovremene primene ezetimib nije uticao na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinil estradiol i levonorgestrel).

Holestiramin

Istovremena primena sa holestiraminom dovela je do smanjenja srednje vrednosti površine ispod krive (PIK) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za oko 55%. Postepeno smanjenje LDL-holesterola (lipoproteini male gustine) usled dodavanja ezetimiba holestiraminu može biti umanjeno ovom interakcijom (*videti odeljak 4.2*).

Ezetimib+rosuvastatin

Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećava PIK rosuvastatina za 1,2 puta kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (*videti tabelu u nastavku*). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija, u smislu neželjenih efekata, između rosuvastatina i ezetimiba (*videti odeljak 4.4*).

Tikagrelor

Tikagrelor može da utiče na bubrežno izlučivanje rosuvastatina, povećavajući rizik od akumulacije rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima je istovremena upotreba tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjene funkcije bubrega, povećanja nivoa CPK i rabdomiolize.

Drugi lekovi

Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcija, ne očekuje se klinički relevantna interakcija rosuvastatina sa digoksinom.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, tokom istovremene primene, ezetimib nije uticao na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, glipizida, tolbutamida ili midazolama. Kada je primenjivan istovremeno sa ezetimibom, cimetidin nije uticao na bioraspoloživost ezetimiba.

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (*videti takođe Tabelu ispod*):

U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) dva i više puta treba započeti lečenje sa 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primer doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Efekti istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem efektu) iz objavljenih kliničkih studija

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Povećanje PIK vrednosti rosuvastatina 2 puta ili više od 2 puta		
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg)+voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno, 15 dana	10 mg, pojedinačna doza	7,4 puta↑
Ciklosporin 75 mg do 200 mg dva puta dnevno, 6 meseci	10 mg/dan, 10 dana	7,1 puta↑
Regorafenib 160 mg/dan, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Simperevir 150 mg/dan, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Velpatasvir 100 mg/dan	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jednom dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta↑
Klopidogrel 300 mg inicijalna doza i 75 mg nakon 24 h	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg/dan, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg dva puta dnevno	Nije dostupno	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg/dan, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑ **
Ezetimib 10 mg/dan, 14 dana	10 mg/dan, 14 dana	1,2 puta↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2 puta dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Silimarin 140 mg, 3 puta dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg 3 puta dnevno, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg/dan, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg/dan, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg 4 puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
* Podaci, dati u formatu x-puta promena, predstavljaju jednostavan odnos između kombinovane primene i primene rosuvastatina kao monoterapije. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu rosuvastatina kao monoterapije.		
** Nekoliko studija interakcija sprovedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.		
Povećanje je označeno kao "↑", bez promene kao "↔", smanjenje kao "↓".		
PIK=površina ispod krive		

Ukoliko se primeti da lek povećava izloženost (vrednost PIK) rosuvastatinu manje od 2 puta, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan ako se doza leka Paravano duo poveća iznad 20 mg.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib je kontraindikovana tokom trudnoće i dojenja (*videti odeljak 4.3*).

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

Trudnoća

Rosuvastatin

Budući da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (*videti odeljak 5.3*). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib, terapiju treba odmah prekinuti.

Ezetimib

Nema raspoloživih kliničkih podataka o primeni ezetimiba kod trudnica. Ispitivanja ezetimiba kao monoterapije na životinjama nisu pokazala direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (*videti odeljak 5.3*).

Dojenje

Rosuvastatin

Rosuvastatin se izlučuje u mleko ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju u majčino mleko kod ljudi (*videti odeljak 4.3*).

Ezetimib

Ispitivanja na pacovima su pokazala da se ezetimib izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se ezetimib izlučuje u majčino mleko kod ljudi.

Plodnost

Rosuvastatin je pri višim dozama pokazao toksičnost na testisima majmuna i pasa (*videti odeljak 5.3*). Ne postoje podaci iz kliničkih studija o uticaju ezetimiba na plodnost kod ljudi. Ezetimib nije pokazao uticaj na plodnost kod mužjaka i ženki pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju rosuvastatina i/ili ezetimiba na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da postoji mogućnost pojave vrtoglavice tokom primene ovog leka.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Neželjena dejstva koja se javljaju pri primeni rosuvastatina su po pravilu blaga i prolazna. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih dejstava.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 112 nedelja, ezetimib u dozi od 10 mg dnevno je primenjivan kao monoterapija kod 2396 pacijenata ili istovremeno sa statinom kod 11308 pacijenata ili istovremeno sa fenofibratom kod 185 pacijenata. Neželjena dejstva su obično bila blaga i prolazna. Ukupna učestalost neželjenih dejstava je bila slična između grupa koje su primale ezetimib i placebo. Takođe, između ovih grupa zabeležena je slična učestalost prekida učešća u ispitivanju zbog neželjenih dejstava.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost				
	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija ²		trombocitopenija ⁵
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti uključujući angioedem ²		reakcije preosetljivosti uključujući osip, urtikariju, anafilaksu i angioedem ⁵
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus ^{1,2}				
Poremećaji metabolizma i ishrane		smanjen apetit ³			
Psihijatrijski poremećaji					depresija ^{2,5}
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja ^{2,4} , vrtoglavica ²	parestezija ⁴		polineuropatija, gubitak pamćenja ²	periferna neuropatija ² , poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more) ² , vrtoglavica ⁵ , parestezija ⁵ , mijastenija gravis
Poremećaji oka					okularna mijastenija
Vaskularni poremećaji		naleti vrućine ³ , hipertenzija ³			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		kašalj ³			kašalj ² , dispneja ^{2,5}
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija ² , mučnina ² , bol u abdomenu ^{2,3} , dijareja ³ , flatulencija ³	dispepsija ³ , gastroezofagealna refluksna bolest ³ , mučnina ³ , suva usta ⁴ , gastritis ⁴	pankreatitis ²		dijareja ² , pankreatitis ⁵ , konstipacija ⁵
Hepatobilijarni poremećaji			povišene koncentracije transaminaza ²	žutica ² , hepatitis ²	hepatitis ⁵ , holecistitis ⁵ , holerijaza ⁵ , holecistitis ⁵
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus ^{2,4} , osip ^{2,4} , urtikarija ^{2,4}			<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom ² , <i>erythema multiforme</i> ⁵ , reakcija na lek sa eozinofilijom i

					sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija ^{2,4}	artralgija ³ , mišićni spazmi ³ , bol u vratu ³ , bol u leđima ⁴ , mišićna slabost ⁴ , bol u ekstremitetima ⁴	miopatija (uključujući miozitis) ² , rabdomioliza ² , sindrom sličan lupusu ² , ruptura mišića ²	artralgija ²	poremećaji na tetivi, koji se ponekad komplikuju rupturama ² , imuno-posredovana nekrotizirajuća miopatija ² , artralgija ⁵ , mijalgija ⁵ , miopatija/rabdomioliza ⁵ (<i>videti odeljak 4.4</i>)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				hematurija ²	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				ginekomastija ²	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	astenija ² , umor ³	bol u grudima ³ , bol ³ , astenija ⁴ , periferni edem ⁴			edem ² , astenija ⁵
Ispitivanja	povišene vrednosti ALT i/ili AST ⁴	povišene koncentracije ALT i/ili AST ³ , povišene koncentracije CPK u krvi ³ , povišene koncentracije gama-glutamiltransferaze ³ , poremećaj vrednosti testova funkcije jetre ³			

¹Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (koncentracije glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi) – za rosuvastatin.

²Neželjena dejstva povezana sa primenom rosuvastatina. Zasnovano na podacima iz kliničkih studija i obimnog postmarketinškog iskustva.

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

⁴Primena ezetimiba sa statinom. Neželjene reakcije su se češće javljale kod pacijenata koji su istovremeno uzimali ezetimib i statin (N=11308) nego u grupi koja je primala samo statin (N=9361).

⁵Postmarketinški podaci o neželjenim dejstvima su prikupljeni nakon upotrebe ezetimiba kao monoterapije, ali i kombinacije ezetimib/statin.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozna zavisna.

Dejstvo na bubrege

Proteinurija, otkrivena test trakom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih rosuvastatinom. Promene vrednosti proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima, sve do ++ ili više, uočene su kod <1% pacijenata lečenih dozama od 10 mg i 20 mg i kod približno 3% pacijenata lečenih dozama od 40 mg. Manji porast vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva u tragovima do + primećen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija opada ili potpuno spontano nestaje sa nastavkom terapije.

Pregled podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinško iskustvo nisu otkrili uzročnu povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava retka.

Dejstvo na skeletno-mišićni sistem

Dejstva na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko rabdomioliza sa akutnim oštećenjem funkcije bubrega ili bez njega, zabeležena su kod pacijenata lečenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama koje su veće od 20 mg.

Dozna-zavisno povećanje nivoa CK zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako su nivoi CK povišeni (> 5xGGN), terapiju treba obustaviti (*videti odeljak 4.4*).

Dejstvo na jetru

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze primećeno je dozna-zavisno povećanje transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

- seksualna disfunkcija.
- U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugotrajne terapije (*videti odeljak 4.4*).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju povišenjem transaminaza) veća je pri primeni doze rosuvastatina od 40 mg.

Vrednosti laboratorijskih testova

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima monoterapije, učestalost klinički značajnih povećanja koncentracije transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) bila je slična među grupama koje su dobijale ezetimib (0,5%), odnosno placebo (0,3%). U ispitivanjima kombinovane terapije, učestalost povećanja nivoa transaminaza kod pacijenata koji su uz ezetimib dobijali neki statin bila je 1,3%, dok je kod pacijenata koji su uzimali samo statin ta učestalost bila 0,4%. Ova povišenja vrednosti su uglavnom bila bez simptoma i nisu bila povezana saolestazom, a vrednosti su se vratile na početnu vrednost nakon prekida lečenja ili nakon nastavka lečenja (*videti odeljak 4.4*).

U kliničkim ispitivanjima zabeležene su povišene vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (više od 10 puta iznad gornje granice normale) kod 4 od 1674 (0,2%) pacijenta koji su primali samo ezetimib u poređenju sa 1 od 786 (0,1%) pacijenata koji su primali placebo, zatim kod 1 od 917 (0,1%) pacijenata koji su primali ezetimib i statin u poređenju sa 4 od 929 (0,4%) pacijenata koji su primali samo statin. Nije zabeležena povećana učestalost pojave miopatije ili rabdomiolize povezana sa primenom ezetimiba u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom (placebo ili sam statin) (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost primene fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena (*videti odeljak 5.1*).

Rosuvastatin

U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10xGGN i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih. U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata je bio sličan bezbednosnom profilu kod odraslih.

Ezetimib

U ispitivanju u koje su bili uključeni pedijatrijski pacijenti (uzrasta od 6 do 10 godina) sa heterozigotnom familijarnom ili nefamilijarnom hiperholesterolemijom (n=138), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) kod 1,1% pacijenata (1 pacijent) koji su uzimali ezetimib u poređenju sa 0% u placebo grupi. Nije zabeleženo povećanje vrednosti enzima CPK (≥ 10 x iznad gornje granice normale). Nisu zabeleženi slučajevi miopatije.

U posebnom ispitivanju koje je sprovedeno kod adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom (n=248), primećeno je povećanje vrednosti ALT i/ili AST (≥ 3 puta iznad gornje granice normale, uzastopno) kod 3% pacijenata (4 pacijenta) koji su uzimali simvastatin/ezetimib u poređenju sa 2% (2 pacijenta) pacijenata koji su uzimali samo simvastatin; vrednosti CPK su bile povišene (≥ 10 x iznad gornje granice normale) kod 2% (2 pacijenta) u prvoj grupi i 0% u drugoj grupi. Nisu zabeleženi slučajevi miopatije.

Ova ispitivanja nisu pogodna za poređenje retkih neželjenih reakcija na lek.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suportivne mere.

Rosuvastatin

Treba pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Malo je verovatno da hemodijaliza može biti od koristi.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima kod 15 zdravih osoba koje su primale ezetimib u dozi od 50 mg dnevno u periodu do 14 dana ili kod 18 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom koji su primali ezetimib u dozi od 40 mg dnevno u periodu do 56 dana, ezetimib se dobro podnosio. Kod životinja nije zabeležen nikakav toksični efekat nakon davanja pojedinačnih oralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg kod pacova i miševa, odnosno 3000 mg/kg kod pasa.

Zabeleženo je nekoliko slučajeva predoziranja ezetimibom; većina nije bila povezana sa neželjenim reakcijama. Prijavljene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji modifikuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji sa drugim lekovima koji modifikuju lipide u serumu

ATC šifra: C10BA06

Mehanizam dejstva

Lek Paravano duo sadrži aktivne supstance rosuvastatin i ezetimib, koje smanjuju vrednosti lipida komplementarnim mehanizmima dejstva. Fiksna kombinacija rosuvastatin+ezetimib smanjuje povišene vrednosti ukupnog holesterola, LDL-C, apolipoproteina B, triglicerida i ne-HDL-C i povećava vrednost HDL-C, tako što inhibira resorpciju holesterola i njegovu sintezu.

Rosuvastatin

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor holesterola. Primarno mesto dejstva rosuvastatina je jetra, ciljani organ za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija i povećava preuzimanje i katabolizam LDL i inhibira hepatičku sintezu VLDL, smanjujući na taj način ukupni broj čestica VLDL i LDL.

Farmakodinamsko dejstvo

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride, a povećava HDL-holesterol. On takođe smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I. Rosuvastatin takođe smanjuje koeficijente LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i ne-HDL-C/HDL-C kao i ApoB/ApoA-I.

Dozni odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođeni srednji procenat promene u odnosu na vrednost pre početka terapije).

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Ne-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapijsko dejstvo se postiže u roku od nedelju dana po započinjanju terapije, a 90% maksimalnog dejstva se postiže posle 2 nedelje. Maksimalno dejstvo se obično postiže u roku od 4 nedelje i potom održava.

Ezetimib

Mehanizam dejstva

Ezetimib pripada pripada novoj klasi lekova koji snižavaju koncentraciju lipida tako što selektivno inhibiraju resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima. Ezetimib je lek za oralnu primenu, a njegov mehanizam dejstva se razlikuje od mehanizma dejstva drugih klasa lekova koji snižavaju koncentraciju holesterola (kao što su statini, sekvestranti žučnih kiselina (smole), derivati fibrične kiseline i biljni stanoli). Na molekularnom nivou ovaj lek deluje na nosač sterola, *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1) koji je odgovoran za preuzimanje holesterola i fitosterola iz creva.

Ezetimib se vezuje za resice tankog creva i inhibira resorpciju holesterola što dovodi do smanjenog prenosa holesterola iz creva u jetru. Sa druge strane, statini smanjuju sintezu holesterola u jetri tako da zajedno, različitim mehanizmima dejstva i komplementarnim efektom, ova kombinacija dovodi do snižavanja koncentracije holesterola. U dvonedeljnom kliničkom ispitivanju kod 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom ezetimib je u odnosu na placebo, inhibirao resorpciju holesterola iz creva za 54%.

Farmakodinamsko dejstvo

Urađen je niz prekliničkih ispitivanja sa ciljem da se ustanovi selektivnost ezetimiba u inhibiciji resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju holesterola označenog radioaktivnim izotopom ^{14}C a da pri tome nije uticao na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili vitamina A i D rastvorljivih u mastima.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su da kardiovaskularni mortalitet i morbiditet varira direktno u zavisnosti od koncentracije ukupnog holesterola i LDL-holesterola i da su obrnuto proporcionalni koncentraciji HDL-holesterola.

Primena ezetimiba sa statinima je efektivna u smanjenju rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca i akutnim koronarnim sindromom u anamnezi.

Istovremena primena rosuvastatina i ezetimiba

Klinička efikasnost

U randomizovanoj, dvostruko slepoj kliničkoj studiji na paralelnim grupama, u trajanju od 6 nedelja, ispitivane su bezbednost i efikasnost ezetimiba (od 10 mg) dodatog stabilnoj terapiji rosuvastatinom u odnosu na titriranje rosuvastatina prema većim dozama u rasponu od 5 mg do 10 mg ili od 10 mg do 20 mg (n=440). Zbirni podaci pokazali su da je ezetimib dodat stabilnoj dozi rosuvastatina od 5 mg ili 10 mg smanjio nivo LDL holesterola za 21%. Nasuprot tome, dvostruko povećanje doze rosuvastatina na 10 mg ili 20 mg, dovelo je do smanjenja koncentracije LDL holesterola za 5,7% (razlika između grupa je bila 15,2%, $p<0,001$). Pojedinačno, terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 5 mg dovela je do većeg smanjenja koncentracije LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 10 mg (razlika od 12,3%, $p<0,001$), a terapija ezetimibom u kombinaciji sa rosuvastatinom u dozi od 10 mg dovela je do većeg smanjenja koncentracije LDL holesterola nego terapija rosuvastatinom u dozi od 20 mg (razlika od 17,5%, $p<0,001$).

Randomizovana studija u trajanju od šest nedelja, dizajnirana je da ispita bezbednost i efikasnost rosuvastatina datog u monoterapiji u dozi od 40 mg, ili u kombinovanoj terapiji sa ezetimibom u dozi od 10 mg, kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti srca (n=469). Kod značajno većeg broja pacijenata koji su primali fiksnu kombinaciju rosuvastatin+ezetimib, u odnosu na pacijente koji su dobijali monoterapiju rosuvastatinom, postignute su ciljne vrednosti ATP III LDL holesterola (< 100 mg/dL, 94,0% naspram 79,1%, $p<0,001$). U ovoj visoko-rizičnoj populaciji, rosuvastatin, u dozi od 40 mg, bio je efikasan u poboljšanju aterogenog lipidnog profila.

U randomizovanoj, otvorenoj, 12-nedeljnoj studiji, ispitivane su vrednosti smanjenja koncentracije LDL holesterola u svakoj terapijskoj grupi (rosuvastatin u dozi od 10 mg plus ezetimib u dozi od 10 mg, rosuvastatin u dozi od 20 mg/ezetimib u dozi od 10 mg, simvastatin u dozi od 40 mg/ezetimib u dozi od 10 mg, simvastatin u dozi od 80 mg/ezetimib u dozi od 10 mg). Smanjenje u odnosu na vrednost pre početka ispitivanja kod primene kombinovane terapije sa rosuvastatinom u malim dozama bilo je 59,7% što je značajno veće u odnosu na primenu kombinovane terapije sa simvastatinom u malim dozama, 55,2% ($p<0,05$). Kombinovana terapija sa rosuvastatinom u velikim dozama dovela je do smanjenja koncentracija LDL holesterola od 63,5%, u poređenju sa smanjenjem od 57,4% kod primene kombinovane terapije sa simvastatinom u velikim dozama ($p<0,001$).

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja fiksne kombinacije rosuvastatin+ezetimib u svim podgrupama pedijatrijske populacije tokom terapije hiperholesterolemije (*videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kombinovana terapija rosuvastatinom i ezetimibom

Istovremena primena rosuvastatina u dozi od 10 mg i ezetimiba u dozi od 10 mg dovela je do povećanja PIK rosuvastatina 1,2 puta kod osoba sa hiperholesterolemijom. Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija, u smislu neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba.

Rosuvastatin

Resorpcija

Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin se obimno preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin sporo metabliše putem citohroma P450. CYP2C9 je bio osnovni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su bili uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metabolit. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorske aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u neizmenjenom obliku u fecesu (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije iz plazme je približno 19 časova. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska srednja vrednost plazma klirensa iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%).

Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetru uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon ponovljenih dnevnih doza.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol

Starost i pol nemaju klinički relevantnog efekta na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Izloženost rosuvastatinu kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična ili manja od one kod odraslih pacijenata sa dislipidemijom (*videti „Pedijatrijska populacija“ u tekstu ispod*).

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Koreanci) u poređenju sa ispitanicima bele rase; Azijati indijskog porekla pokazuju približno 1,3 puta povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} . Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, blago do umereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 30$ mL/min) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim ispitanicima. Koncentracije rosuvastatina u stanju ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su u proseku 50% veće nego kod zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

U jednoj studiji sa ispitanicima sa različitim nivoima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 7 ili niži. Međutim, dva ispitanika koja su imala *Child-Pugh* skor 8 odnosno 9 pokazala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u

poređenju sa ispitanicima koji su imali niži *Child-Pugh* skor. Nije bilo iskustava sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor preko 9.

Genetski polimorfizam

Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa genetskim polimorfizmom SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženošću rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije ustanovljena u kliničkoj praksi, već se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 do 17 godina, odnosno 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) su pokazale da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili niža nego kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidiva u odnosu na dozu i vreme tokom perioda od 2 godine.

Ezetimib

Resorpcija

Nakon oralne primene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri se konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrednost maksimalne koncentracije ezetimib-glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se za 1-2 sata, a ezetimiba za 4-12 sati. Nije moguće odrediti apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba jer ovo jedinjenje gotovo uopšte nije rastvorljivo u vodenim rastvorima za injekcije. Istovremena primena sa hranom (bogatom mastima ili bez njih) nije uticala na oralnu bioraspoloživost ezetimiba nakon primene tableta od 10 mg. Ezetimib može da se uzima sa hranom ili bez nje.

Distribucija

99,7% ezetimiba i 88% - 92% ezetimib-glukuronida se vezuje za proteine u plazmi kod ljudi.

Biotransformacija

Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i jetri konjugacijom sa glukuronidom (reakcija II faze), a zatim se izlučuje u žuči. Kod svih ispitivanih vrsta uočen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcija I faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid su najvažniji derivati leka uočeni u plazmi, od kojih ezetimib čini približno 10-20%, a ezetimib-glukuronid 80-90% ukupnog leka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminišu iz plazme uz značajno enterohepatičko kruženje. Poluvreme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi približno 22 sata.

Eliminacija

Nakon oralne primene ezetimiba označenog radioizotopom ^{14}C (20 mg) kod ljudi, ukupni ezetimib činio je oko 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tokom 10-dnevnog perioda, oko 78% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a oko 11% u urinu. Nakon 48 sati nije bilo merljivih koncentracija radioaktivnosti u plazmi.

Posebne grupe pacijenata

Starost i pol

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi kod starijih pacijenata (≥ 65 godina) su oko dva puta veće nego kod mlađih pacijenata (od 18 do 45 godina). Smanjenje nivoa LDL-holesterola i profil bezbednosti su uporedivi kod starijih i mlađih pacijenata koji su lečeni ezetimibom. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih pacijenata.

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su više kod žena (oko 20%) nego kod muškaraca. Ipak, smanjenje koncentracije LDL-holesterola i profil bezbednosti ezetimiba su bili uporedivi kod pripadnika oba pola. Iz tog razloga, nije potrebno prilagođavati dozu leka u zavisnosti od pola pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon primene pojedinačne doze od 10 mg ezetimiba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=8, srednja vrednost klirensa kreatinina ≤ 30 mL/min/1,73 m²) srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba povećala se oko 1,5 puta u poređenju sa zdravim ispitanicima (n=9). Smatra se da ovaj nalaz nije od kliničkog značaja. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primene pojedinačne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 5 ili 6) povećala se oko 1,7 puta u odnosu na zdrave ispitanike. U 14-dnevnoj studiji sa višekratnom primenom leka u dozi od 10 mg, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor 7 do 9) srednja vrednost PIK ukupnog ezetimiba bila je oko 4 puta veća 1-og i 14-og dana u poređenju sa zdravim ispitanicima. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre. Pošto nisu poznati efekti povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9) ne preporučuje se upotreba ezetimiba kod ovih pacijenata (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece ≥ 6 godina i odraslih pacijenata. Nema podataka o farmakokinetici leka kod dece mlađe od 6 godina. Kliničko iskustvo kod pedijatrijskih pacijenata i adolescenata je ograničeno na pacijente sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima istovremene terapije ezetimibom i statinima uočeni toksični efekti uglavnom su se odnosili na one karakteristično povezane sa primenom statina. Neki od toksičnih efekata bili su izraženiji od onih zabeleženih tokom primene statina u monoterapiji. Ovo se objašnjava farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u kombinovanoj terapiji. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije.

Kod pacova je uočena miopatija tek nakon njihovog izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od terapijskih doza za ljude (oko 20 puta veće od vrednosti PIK-a za statine i 500 do 2000 puta veće od vrednosti PIK-a za aktivne metabolite).

U nekoliko *in vivo* i *in vitro* istraživanja, gde je ezetimib primenjivan kao monoterapija ili u kombinaciji sa nekim od statina, nije ispoljio genotoksični potencijal. Dugoročne studije karcinogenosti ezetimiba su bile negativne.

Kombinovana primena ezetimiba i statina nije ispoljila teratogeni efekat kod pacova. Kod gravidnih ženki kunića uočeni su manji deformiteti skeleta ploda (spojeni torakalni i kaudalni pršljenovi, smanjeni broj kaudalnih pršljenova).

Rosuvastatin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Specifično testiranje na hERG nije evaluirano. Neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih studija, ali su uočene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkoj izloženosti: u studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, primećene su histopatološke promene jetre, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina kod miševa, pacova i u nešto manjoj meri u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama kod majmuna i pasa uočena je testikularna toksičnost. Reproductivna toksičnost je pokazana kod pacova smanjenim brojem okota, smanjenom težinom mladunaca i njihovim preživljavanjem. Ova dejstva su pokazana pri dozama toksičnim za majku, gde je sistemska izloženost leku bila nekoliko puta iznad nivoa terapijske izloženosti.

Ezetimib

Ispitivanja hronične toksičnosti ezetimiba u studijama na životinjama nisu utvrdila postojanje ciljnog organa za toksične efekte. Kod pasa koji su ezetimib primali 4 nedelje (u dozi $\geq 0,03$ mg/kg dnevno), koncentracija holesterola u žuči u cističnom kanalu porasla je za 2,5 - 3,5 puta. Međutim, jednogodišnje ispitivanje sa dozama ezetimiba do 300 mg/kg dnevno kod pasa nije pokazalo povećanu učestalost holelitijaze ili drugih hepatobilijarnih efekata. Nije poznato kakav je značaj ovih podataka kod ljudi. Ipak, ne može se isključiti

postojanje rizika za stvaranje žučnih kamenaca povezanog sa upotrebom ezetimiba u terapijskim dozama. Ezetimib nije imao uticaj na plodnost mužjaka ili ženki pacova niti se pokazao teratogenim kod pacova ili kunića i nije uticao na njihov prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru kod gravidnih ženki pacova i kunića koje su primale višekratne doze leka od 1000 mg/kg na dan. Primena ezetimiba u kombinaciji sa lovastatinom dovela je do embrioletalnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Paravano® duo, 10 mg + 10 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Povidon K-29/32
- Natrijum-laurilsulfat
- Celuloza, mikrokristalna
- Hipromeloza 2910
- Silicijum-dioksid, koloidni, anhidrovani
- Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry Beige 02F270003:

- Hipromeloza 2910 (E464)
- Gvožđe-oksidi, žuti (E172)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 4000 (E1521)
- Talk (E553b).

Paravano® duo, 20 mg + 10 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Povidon K-29/32
- Natrijum-laurilsulfat
- Celuloza, mikrokristalna
- Hipromeloza 2910
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

VIVACOAT PC-2P-308:

- Hipromeloza 2910(E464)
- Gvožđe-oksidi, žuti (E172)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 4000 (E1521)
- Talk (E553b).

Paravano® duo, 40 mg + 10 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Kroskarmeloza-natrijum
- Povidon K-29/32
- Natrijum-laurilsulfat
- Celuloza, mikrokristalna
- Hipromeloza 2910
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
- Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Opadry White OY-L-28900:

- Hipromeloza 2910 (E464)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 4000 (E1521)
- Laktoza, monohidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

36 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je OPA/Aluminijum/PVC/Aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Paravano[®] duo, 10 mg + 10 mg, film tablete:515-01-01568-21-002

Paravano[®] duo, 20 mg + 10 mg, film tablete:515-01-01569-21-002

Paravano[®] duo, 40 mg + 10 mg, film tablete:515-01-01570-21-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Paravano[®] duo, 10 mg + 10 mg, film tablete: 23.03.2023.

Paravano[®] duo, 20 mg + 10 mg, film tablete: 23.03.2023.

Paravano[®] duo, 40 mg + 10 mg, film tablete: 23.03.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2023.