

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Roswera 5 mg filmom obložena tableta
Roswera 10 mg filmom obložena tableta
Roswera 15 mg filmom obložena tableta
Roswera 20 mg filmom obložena tableta
Roswera 30 mg filmom obložena tableta
Roswera 40 mg filmom obložena tableta
rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg ili 40 mg rosuvastatina (kao rosuvastatin kalcij).

Pomoćne supstance:

	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	30 mg	40 mg
laktoza	41,9 mg	41,9 mg	62,85 mg	83,8 mg	125,7 mg	167,6 mg

Za potpun popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

5 mg filmom obložena tableta: bijele, okrugle, lagano bikonveksne, filmom obložene tablete zaobljenih rubova i s urezanim brojkom 5 na jednoj strani.

10 mg filmom obložena tableta: bijele, okrugle, lagano bikonveksne, filmom obložene tablete zaobljenih rubova i s urezanim brojkom 10 na jednoj strani.

15 mg filmom obložena tableta: bijele, okrugle, lagano bikonveksne, filmom obložene tablete zaobljenih rubova i s urezanim brojkom 15 na jednoj strani.

20 mg filmom obložene tablete: bijele, okrugle, filmom obložene tablete zaobljenih rubova.

30 mg filmom obložena tableta: bijele, bikonveksne, tablete u obliku kapsule, sa zarezom na obje strane. Linija zareza nije namijenjena da olakša lomljenje tablete zbog lakšeg gutanja ili zbog dijeljenja tablete na jednake polovine.

40 mg filmom obložene tablete: bijele, bikonveksne, oblika kapsule, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hiperholesterolemije

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 6 godina ili stariji s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperholesterolemiju) ili miješanom dislipidemijom (tip IIIb) kao dodatak dijeti kad odgovor na dijetu i drugo nefarmakološko liječenje (npr. vježbanje, redukcija težine) nije adekvatno.

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od 6 godina ili stariji s homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, kao dodatak dijeti i drugim načinima snižavanja razine lipida (npr. LDL-afereza) odnosno ako takvi postupci nisu prikladni.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je ustanovljeno da imaju visoki rizik za prvi kardiovaskularni događaj (vidjeti dio 5.1), kao dodatak za korekciju drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja bolesnici trebaju biti na standardnoj dijeti za snižavanje holesterola, koja se treba nastaviti tokom liječenja. Dozu treba individualno odrediti u skladu s ciljem liječenja i reakcijom bolesnika, primjenjujući suvremene smjernice određene konsenzusom.

Roswera se može uzimati u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Liječenje hiperholesterolemije

Preporučena početna doza je 5 ili 10 mg jedanput dnevno, kod bolesnika koji još nisu primali statine kao i kod onih koji su prešli s drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze. Izbor početne doze mora uzeti u obzir razinu holesterola pojedinog bolesnika i budući kardiovaskularni rizik te mogući rizik za nuspojave (vidjeti dolje). Ako je potrebno, prilagođavanje doze na sljedeću razinu može se provesti nakon 4 sedmice (vidjeti dio 5.1). U svjetlu povećane učestalosti prijavljivanja nuspojava uz dozu od 40 mg u komparaciji s manjim dozama (vidjeti dio 4.8), titraciju do doza od 30 mg ili 40 mg treba provesti samo kod bolesnika s teškom hiperholesterolemijom uz visoki kardiovaskularni rizik (osobito kod onih s obiteljskom hiperholesterolemijom), kod kojih se terapijski cilj ne postiže manjim dozama i kod kojih će biti uvedeno rutinsko praćenje (vidjeti dio 4.4). Kad se uvodi doza od 30 mg ili 40 mg, preporučuje se nadzor ljekara specijaliste.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji o smanjivanju rizika kardiovaskularnih događaja, upotrijebljena doza bila je 20 mg dnevno (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjenu lijeka kod djece trebaju provoditi isključivo ljekari specijalisti.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (Tanner stadij <II-V)

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Kod djece i adolescenata s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajena početna doza iznosi 5 mg dnevno.

- Kod djece u dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, raspon uobičajene doze iznosi 5 - 10 mg oralno jedanput sedmično. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- Kod djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajeni raspon iznosi 5 - 20 mg oralno jedanput dnevno. Neškodljivost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu još ispitivane u toj populaciji.

Potrebno je provesti titraciju u skladu s individualnim odgovorom i podnošljivošću kod pedijatrijskih bolesnika, kao što navode preporuke za pedijatrijsko liječenje (vidjeti dio 4.4). Djecu i adolescente treba podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje holesterola prije uvođenja liječenja rosuvastatinom; ova dijeta treba biti nastavljena i tokom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena maksimalna doza kod djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 20 mg jedanput dnevno. Ovisno o dobi, težini i prethodnom uzimanju statina, preporuča se početna doza od 5 do 10 mg jedanput dnevno. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jedanput dnevno treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivošću u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tokom liječenja rosuvastatinom. Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno.

Tablete od 40 mg nisu prikladne za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Djeca mlađa od 6 godina

Budući da još nisu proučene neškodljivost i djelotvornost primjene kod djece koja su mlađa od 6 godina, rosuvastatin se ne preporučuje za primjenu kod djece koja su mlađa od 6 godina.

Upotreba kod starijih osoba

Kod bolesnika > 70 godina preporučuje se početna doza od 5 mg (vidjeti dio 4.4). Zbog starosti nije potrebno neko drugo prilagođavanje doze.

Doziranje kod bolesnika s renalnom insuficijencijom

PI_Text050588_1	- Updated:	Page 2 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom. Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min). Kod pacijenata s umjereno oštećenom funkcijom bubrega, doze od 30 mg i 40 mg su kontraindicirane. Upotreba Roswera kod bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega je kontraindicirana u svim dozama (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje kod bolesnika s narušenom funkcijom jetre

Kod osoba prema Child-Pugh klasifikaciji 7 ili niže nije bilo povećanja u sistemske izloženosti. Kod osoba prema Child-Pugh klasifikaciji 8 i 9 primijećena je povećana sistemska izloženost (vidjeti dio 5.2). Kod tih bolesnika potrebno je procijeniti bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.4). Nema iskustava kod osoba prema Child-Pugh klasifikaciji iznad 9. Roswera je kontraindicirana kod bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost primijećena je kod Azijaca (vidjeti djelove 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza je 5 mg za bolesnike azijskog porijekla. Kod tih bolesnika kontraindicirane su doze od 30 mg i 40 mg.

Genetički polimorfizam

Poznato je da specifični oblik genetskog polimorfizma može dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 4.3). Za bolesnike za koje je poznato da imaju takav specifični oblik genetskog polimorfizma, preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Doziranje kod bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

Za bolesnike s predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučena početna doza je 5 mg (vidjeti dio 4.4).

Doza od 40 mg je kontraindicirana kod nekih od tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

Istovremeno liječenje

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik miopatije (uključujući rhabdomiolizu) je povećan kad se rosuvastatin daje istovremeno s nekim lijekovima koji mogu povećati plazmatsku koncentraciju rosuvastatina zbog interakcija s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaza uključujući kombinacije ritonavira s atazanoviom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, u obzir treba uzeti alternativno liječenje, te ako je potrebno razmotriti privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U okolnostima kad je istovremena primjena tih lijekova i rosuvastatina neizbježna, potrebno je pažljivo razmotriti korist i rizik istovremenog liječenja i prilagodbu doziranja rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Roswera je kontraindicirana:

- kod bolesnika s preosjetljivosti na rosuvastatin ili na bilo koju pomoćnu supstancu
- kod bolesnika s aktivnom bolesti jetre uključujući neočekivani, perzistirajući porast serumskih transaminaza i bilo koje povećanje serumskih transaminaza koje 3 puta premašuje gornju granicu normale
- kod bolesnika s jako narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- kod bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istovremeno dobivaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- kod bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin
- tokom trudnoće i dojenja te kod žena fertile dobi koje ne poduzimaju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindicirane kod bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rhabdomiolizu. Oni uključuju:

- umjereno narušenu funkciju bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min)
- hipotiroidizam
- ličnu ili porodičnu anamnezu nasljednih mišićnih bolesti
- anamnezu mišićne toksičnosti s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotrebu alkohola

PI_Text050588_1	- Updated:	Page 3 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- situacije u kojima može doći do povećanja razine u plazmi
- bolesnike Azije
- istovremenu primjenu fibrata.

(Vidjeti djelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Učinak na bubrege

Proteinuria, otkrivena metodom određivanja test-trakama (dipstick) bila je najčešće tubularnog porijekla, a primijećena je kod bolesnika liječenih većim dozama rosuvastatina, naročito 40 mg, u najvećem broju slučajeva bila je prolazna ili povremena. Proteinurija nije bila kao pretkazatelj akutne ili progresivne bolesti bubrega (vidjeti dio 4.8). Broj prijavljivanja za ozbiljne događaje u postmarketinškoj upotrebi je veći za dozu od 40 mg. Procjenu bubrežne funkcije treba provesti prije liječenja i tokom rutinskog praćenja (najmanje svaka 3 mjeseca) kod bolesnika liječenih dozom 30 mg ili 40 mg.

Učinak na skeletne mišiće

O učincima na skeletne mišiće npr. o mijalgiji i, rijetko, rabdomiolizi, izvještavali su kod bolesnika liječenih rosuvastatinom, za sve doze, a osobito za doze veće od 20 mg. Veoma rijetko izvještavali su o slučajevima rabdomiolize kod upotrebe ezetimiba u kombinaciji s inhibitorom HMG-CoA reduktaze. Budući da se ne može isključiti farmakodinamska interakcija (vidjeti dio 4.5), kod njihove kombinirane upotrebe potreban je oprez.

Kao kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, broj prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom u postmarketinškoj primjeni veći je kod doze 40 mg.

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

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne treba određivati nakon napornih vježbi ili u prisustvu vjerojatnog drugog uzroka povećanja CK koji može dovesti do krive interpretacije rezultata. Ako je nivo CK signifikantno iznad početne vrijednosti (više od pet puta od gornje granice normale), za 5 - 7 dana treba provesti test koji će to potvrditi. Ako ponovljeni test potvrdi početnu vrijednost CK veću za više od pet puta od gornje granice normale, s liječenjem ne treba započeti.

Prije liječenja

Rosweru, kao i ostale inhibitori HMG-CoA reduktaze treba s oprezom propisivati bolesnicima koji imaju predisponirajuće faktore za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- narušenu bubrežnu funkciju;
- hipotiroidizam;
- ličnu ili porodičnu anamnezu nasljedne bolesti mišića;
- prethodnu anamnezu mišićne toksičnosti drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata;
- zloupotreba alkohola;
- dob > 70 godina;
- okolnosti kod kojih može doći do povećanja nivoa rosuvastatina u plazmi (vidjeti dio 5.2);
- istovremena primjena fibrata:

Kod takvih bolesnika preporučuje se određivanje rizika liječenja uzimajući u obzir dobrobit liječenja te kliničko praćenje. Liječenje ne treba početi ako je razina CK signifikantno povišena od početne vrijednosti (više od pet puta od gornje granice normale).

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba uputiti da prijave neobjašnjive bolove u mišićima, iznenadnu nemoć ili grčeve, osobito ako su povezani s osjećajem slabosti ili vrućicom. Kod tih bolesnika potrebno je izmjeriti nivo CK. Liječenje treba prekinuti ako je nivo CK izrazito povećan (više od pet puta iznad gornje granice normale) ili ako su mišićni simptomi jaki i dnevno uzrokuju neugodu (i kad je CK jednak ili niži od pet puta iznad gornje granice normale). Ako se simptomi povuku, a nivo CK se vrati na normalu, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje Roswere ili alternativni inhibitor HMG-CoA reduktaze u najnižoj dozi uz strogi nadzor. Rutinsko praćenje nivoa CK kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo su rijetki izvještaji o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tokom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića i povišenom razinom serumske kreatin kinaze, koja je i dalje prisutna usprkos prekidu liječenja statinima.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U kliničkim ispitivanjima nije bio primijećen pojačan učinak na skeletne mišiće kod malog broja bolesnika koji su bili liječeni rosuvastatinom i istovremenom terapijom. Ipak, povećano pojavljivanje miozitisa i miopatije bilo je primijećeno kod bolesnika koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline (npr. gemfibrozil), ciklosporinom, nikotinskom kiselinom, azolnim antimikoticima i makrolidnim antibioticima. Gemfibrozil povećava rizik miopatije kad se daje istovremeno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija Roswere i gemfibrozila. Korist daljnjih promjena na razine lipida kombiniranom upotrebom Roswere s fibratima ili niacinom treba pažljivo odvagati u odnosu na mogući rizik takve kombinacije. Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindicirane s istovremenom upotrebom fibrata (vidjeti djelove 4.5 i 4.8).

Rosuvastatin ne smije da se primjenjuje istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline, ili u roku od 7 dana od dana prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata gdje se upotreba sistemske fusidinske kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tokom trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji (vidjeti dio 4.5). Pacijentima treba savjetovati da potraže savjet ljekara ukoliko imaju bilo kakve simptome slabosti mišića, bola ili osjetljivosti. Liječenje statinima se može ponovo uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim okolnostima, kad je potrebna produžena primjena sistemske fusidinske kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, istovremenu primjenu rosuvastatina i fusidinske kiseline treba razmotriti samo od slučaja do slučaja, a pod strogim medicinskim nadzorom.

Roswera se ne smije upotrebljavati ni kod jednog bolesnika s akutnim, ozbiljnim stanjem koje bi moglo ukazivati na miopatiju ili s predispozicijom za razvoj bubrežnog zatajivanja sekundarno nakon rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veliki operativni zahvat, trauma, teški poremećaji metabolizma, funkcije endokrinih žlijezda i elektroliti; ili nekontrolirane konvulzije).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje Roswerom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje. Ako je prilikom primjene Roswere bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje Roswerom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti. Učinci na jetru

Kao i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, Roswera se s oprezom treba upotrebljavati kod bolesnika koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili u anamnezi imaju bolest jetre.

Preporučuje se da se testovi funkcije jetre naprave prije i 3 mjeseca nakon početka terapije. Rosweru treba ukinuti ili reducirati dozu ako je razina serumskih transaminaza 3 puta veća od gornje granice normale. Stopa prijavljivanja ozbiljnih zbivanja u jetri (koja se većinom sastoje od povišenih jetrenih transaminaza) kod postmarketinške primjeni je veća kod doze 40 mg.

Kod bolesnika sa sekundarnom hiperholesterolemijom uzrokovanom hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom potrebno je liječiti osnovnu bolest prije početka liječenja Roswerom.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazale su povećanje izloženosti kod osoba azijskog porijekla u komparaciji s Kavkažanima (vidjeti djelove 4.2, 4.3 i 5.2).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu primijećena je kod osoba koje su primale rosuvastatin istovremeno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirovom. Potrebno je uzeti u obzir kako korist od snižavanja razine lipida primjenom rosuvastatina kod bolesnika s HIV-om koji primaju inhibitore proteaze tako i mogućnost povećane koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom uvođenja i titracije rosuvastatina prema većim dozama kod bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istovremena primjena inhibitora proteaze osim ako nije prilagođena doza rosuvastatina (vidjeti djelove 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Izveštavali su o nekim izuzetnim slučajevima intersticijalne bolesti pluća zbog nekih statina, osobito kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Predstavljene pojave mogu uključiti dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i groznica). Ako se sumnja da je kod bolesnika došlo do razvoja intersticijalne bolesti pluća, liječenje statinima treba prekinuti.

Diabetes mellitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a kod pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama. U studiji JUPITER je učestalost prijave dijabetesa melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom kod bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visina), težine, ITM (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika seksualnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin, ograničena je na dvogodišnje razdoblje. Nakon dvogodišnjeg studijskog liječenja nije primijećen učinak na rast, težinu, ITM i seksualno sazrijevanje (vidjeti odjeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju u kojem su djeca i adolescenti primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, porast CK (kreatin kinaze) >10xULN i mišićni simptomi nakon napora ili povećane fizičke aktivnosti uočeni su češće u usporedbi sa zapažanjima u kliničkim ispitivanjima na odraslim osobama (vidjeti dio 4.8).

Roswera filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemom intolerancije galaktoze, Lappovim deficitom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Inhibitori transportnih proteina

Rosuvastatin je supstrat za neke transportne proteine uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može rezultirati povećanim plazmatskim koncentracijama rosuvastatina i povećanim rizikom od miopatije (vidjeti djelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Ciklosporin

Tokom istovremenog liječenja rosuvastatinom i ciklosporinom, AUC vrijednosti rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta više nego one zabilježene kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran kod bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3).

Istovremeno davanje ne utiče na plazmatsku koncentraciju ciklosporina.

Inhibitori proteaze

Iako je tačan mehanizam interakcije nepoznat, istovremena upotreba inhibitora proteaze može snažno povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Na primjer, u farmakokinetičkoj studiji je istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira / 100 mg ritonavira) kod zdravih dobrovoljaca izazvala aproksimativno trostruko povećanje AUC u stanju ravnoteže i sedmerostruko povećanje C_{max} rosuvastatina. Istovremena primjena rosuvastatina i nekih inhibitora proteaze u kombinaciji može se uzeti u obzir nakon pažljivog razmatranja korekcija doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja u izloženosti rosuvastatinu (vidjeti djelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje lipida

Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultira u dvostrukom povećanju C_{max} i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Iako se na temelju rezultata studija specifičnih interakcija ne očekuju farmakokinetički relevantne interakcije s fenofibratom, farmakokinetičke interakcije mogu se pojaviti. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozama za snižavanje lipida (veće ili jednake dozi 1 g/dan) povećavaju rizik za miopatiju kad se daju istovremeno s inhibitorima HMG-CoA reductaze, vjerojatno zato jer mogu uzrokovati miopatiju kad se daju sami. Doze od 30 mg i 40 mg su kontraindicirane s istovremenom upotrebom fibrata (vidjeti djelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici također moraju započeti dozom 5 mg.

Ezetimib

Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovodi do 1,2 puta većeg AUC rosuvastatina kod osoba s hiperholesterolemijom (Tablica 1). Ipak, ne može se isključiti farmakodinamska interakcija rosuvastatina i ezetimiba u smislu nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Antacid

Istovremeno doziranje rosuvastatina sa suspenzijom antacida koja sadrži aluminij i magnezij-hidroksid dovodi do smanjivanja plazmatske koncentracije rosuvastatina za oko 50%. Ovaj učinak može se ublažiti ako se antacid daje 2 sata nakon Roswere. Do sada nije proučavana klinička važnost ove interakcije.

Eritromicin

Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovodi do 20%-tnog smanjivanja $AUC_{(0-1)}$ i 30 %-tnog smanjivanja C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može biti uzrokovana povećanjem motiliteta crijeva koje uzrokuje eritromicin.

Enzimi citokrom P450

Rezultati in vitro i in vivo studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citokrom P450. Rosuvastatin je također loš supstrat za te izoenzime.

Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1):

Kada se Roswera mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, moraju se prilagoditi doze Roswere. Započinje se s dozom Roswerw od 5 mg jedanput dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili više. Maksimalnu dnevnu dozu Roswere treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze Roswere od 40 mg kada se uzima bez lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg Roswere s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg Roswere s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Tikagrelor:

Tikagrelor može uticati 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 kreatinofosfokinaze te rhabdomiolize.

Ako se primijeti da lijek povećava AUC rosuvastatina manje od dvostruko, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan ako se doza rosuvastatina poveća iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; redosljedom smanjenja magnitude) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Dvostruko ili veće od dvostruko povećanje AUC rosuvastatina putaputa

Interaktivni režim doziranja lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena u rosuvastatin AUC*
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 BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7.1-puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5.2-puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3.8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3.1-puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2.7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2.6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2.3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2.2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 danadana	20 mg OD, 7dana	2.1-puta ↑
klopidogrel 300 mg početno, praćeno sa 75 mg u 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2-puta ↑

Manje od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina

Interaktivni režim doziranja	Rosuvastatin režim doziranja	Promjena u rosuvastatin AUC*
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1.9-puta ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna 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, pojedinačna doza	1.4-puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije primjenljivo	1.4-puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4-puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1.2-puta ↑**

Smanjenje u AUC rosuvastatina

Interaktivni režim doziranja	Rosuvastatin režim doziranja	Promjena u rosuvastatin AUC*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

* Podaci dani kao promjena x-puta predstavljaju jednostavan omjer između istovremene primjene i samog rosuvastatina. Podaci dani kao% promjene predstavljaju% razlike u odnosu na sam rosuvastatin.

Povećanje je označeno kao "↑", bez promjene kao "↔", smanjenje kao "↓".

** Izvedeno je nekoliko studija interakcija na različitim dozama rosuvastatina, tablica pokazuje najznačajniji omjer

AUC = površina ispod krivulje; OD = jednom dnevno; PONUDA = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Sljedeći medicinski proizvodi/kombinacije nisu imali klinički značajan učinak na omjer AUC rosuvastatina u istovremenoj primjeni: Aleglitazar 0,3 mg 7 dana doziranje; 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 istovremeno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uvođenje liječenja ili titracija prema većim dozama rosuvastatina kod bolesnika istovremeno liječenih antagonistima vitamina K (npr. varfarinom ili drugim kumarinskim antikoagulantima) može dovesti do povećanja međunarodnog normaliziranog omjera (INR-a). Prekid ili titracija prema nižim dozama rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim slučajevima, poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Oralni kontraceptivi/hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodi do povećanja AUC etinilestradiola za 26% i norgestrela za 34%. Kod biranja doze za oralnu kontracepciju, ovi povećani plazmatski nivoi moraju biti uzeti u obzir. Na raspolaganju nema farmakokinetičkih podataka o osobama koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i HNL te se zato ne mogu isključiti slični učinci. Ipak, kombinacija se intenzivno koristi kod žena u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosi.

Ostali lijekovi

Digoksin

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

Fusidatna kiselina

Fusidinska kiselina: Ispitivanja interakcija rosuvastatina i fusidinske kiseline nisu sprovedena. Rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu, može biti povećan istovremenom primjenom sistemske fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamska i/ili farmakokinetička) još je nepoznat. Prijavljeni su izvještaji o rhabdomiolizi (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju. Ako je liječenje sistemskom fusidinskom kiselinom neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti tokom trajanja primjene fusidinske kiseline. **Također vidjeti dio 4.4.**

Pedijatrijska populacija: Studije interakcija provedene su samo na odraslima. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Roswera je kontraindicirana u trudnoći i tokom dojenja.

Žene u generativnoj dobi trebaju primjenjivati odgovarajuću kontracepciju.

Budući da su kolesterol i ostali produkti biosinteze holesterola nužni za razvoj fetusa, mogući rizik zbog inhibicije HMG-CoA reduktaze prevagne nad prednostima liječenja tokom trudnoće. Studije na životinjama nude ograničene podatke o toksičnosti na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tokom uzimanja ovog lijeka, terapiju treba odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Ne postoje podaci s obzirom na izlučivanje u mlijeko kod ljudi (vidjeti dio 4.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Studije za određivanje učinka rosuvastatina na sposobnost za vožnju i upotrebu strojeva još nisu provedene. Ipak, na temelju farmakodinamskih svojstava ne čini se da bi rosuvastatin djelovao na navedene sposobnosti. Ako upravljate motornim vozilima ili mašinama, imajte u vidu da se tokom liječenja može pojaviti vrtoglavica.

4.8. Nuspojave

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nuspojave izazvane rosuvastatinom su općenito blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom prekinulo je liječenje zbog rosuvastatina.

Nuspojave su prema učestalosti razvrstane kako slijedi:

- Veoma česte ($\geq 1/10$),
- Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- Povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- Rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- Veoma rijetke ($< 1/10.000$),
- Nepoznato (ne može se odrediti iz raspoloživih podataka).

Tablica 2. Nuspojave na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinških iskustava

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija		
Poremećaji Imunosnog sistema			Reakcije Preosjetljivosti Uključujući angioedem		
Endokrini poremećaji	Diabetes mellitus ¹				
Psihijatrijski poremećaji					depresija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, omaglica			polineuropatija gubitak pamćenja	Poremećaji Spavanja (uključujući insomniju i noćne more) Miastenija gravis
Poremećaji oka					Okularna miastenija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					kašalj, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	konstipacija, mučnina, abdominalna bol		pankreatitis		dijareja
Hepatobilijarni poremećaji			povišene jetrene transaminaze	žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i vezivnog tkiva		pruritus, osip urtikarija			Stevens Johnsonov sindrom reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija		miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza sindrom nalik lupusu ruptura mišića	artralgija	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija poremećaji tetive, ponekad komplikacija zbog rupture

1.3.1		Rosuvastatin			
SPC, Labeling and Package Leaflet		BA-Bosnia and Herzegovina			
Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Veoma rijetko	Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog trakta				hematurija	
Poremećaji Reproaktivnog sistema i dojki				ginekomastija	
Opći poremećaji i uslovi na mjestu primjene	astenija				edem

¹ Učestalost će ovisiti o prisustvu faktora rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, ITM >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost nuspojava ima tendenciju ovisnosti o dozi.

Učinci na bubrege

Kod bolesnika liječenih rosuvastatinom, indikatorskom trakicom je otkrivena proteinurija koja je uglavnom bila tubularnog izvora. Promjena vrijednosti proteina u mokraći od "negativno" ili "u tragovima" do ++ ili više, primijećeno je kod $<1\%$ bolesnika u nekom razdoblju tokom liječenja s 10 i 20 mg i kod oko 3% bolesnika liječenih s 40 mg. Neznatno povećanje kod promjena od "negativno" ili "u tragovima" do + bilo je primijećeno kod doze od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjivala ili je iščezla spontano tokom daljnjeg liječenja. Pregled podataka kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva ne ukazuje na uzročnu povezanost proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Hematurija je primijećena kod bolesnika liječenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju nisku učestalost.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rjeđe, rabdomioliza s ili bez akutnog zatajivanja bubrega, prijavljeni su kod bolesnika liječenih rosuvastatinom u bilo kojoj dozi, osobito dozama >20 mg.

O dozi ovisno povećanje razine CK (kreatin kinaze) primijećeno je kod bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako je razina CK povišena ($>5xULN$), liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je kod malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Kod nekih statina prijavljeni su sljedeći nepoželjni događaji:

- Seksualna disfunkcija
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih nuspojava na bubrežima i ozbiljnih nuspojava na jetri (čine je uglavnom povećane jetrene transaminaze) je veća kod doze od 40 mg.

Pedijatrijska populacija:

Povišenja kreatin kinaze $>10xULN$ i mišićni simptomi nakon tjeleježbe ili povećane fizičke aktivnosti opaženi su češće u 52-sedmičnom kliničkom ispitivanju kod djece i adolescenata u komparaciji s odraslima (vidjeti odjeljak 4.4). U svakom drugom pogledu, profil sigurnosti rosuvastatina kod djece i adolescenata sličan je profilu sigurnosti kod odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

PI_Text050588_1	- Updated:	Page 11 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski, te ako je potrebno uvesti suportivne mjere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i nivo kreatin kinaze. Nije vjerojatno da bi hemodijaliza bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori HMG-CoA reduktaze, ATC klasifikacija: C10AA07.

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze (rate-limiting enzim), koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor holesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećava unos i katabolizam LDL-a te inhibira jetrenu sintezu VLDL-a, time reducira ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin reducira povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride i povećava HDL-holesterol. Također snižuje ApoB, non-HDL-holesterol, VLDL-holesterol, VLDL-trigliceride i povećava ApoA-I (vidjeti tablicu 1). Rosuvastatin također snižuje omjere LDL-holesterol/HDL-holesterol, ukupni holesterol/HDL-holesterol i non-HDL-holesterol/HDL-holesterol i ApoB/ApoA-I.

Tablica 1: Odgovor bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođen srednji postotak promjene početne vrijednosti)

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

Terapeutski učinak primijećen je 1 sedmicu nakon uvođenja liječenja, a 90% maksimalnog odgovora dostignuto je za 2 sedmice. Maksimalni odgovor obično se dostiže nakon 4 sedmice i zatim se održava.

Klinička djelotvornost

Rosuvastatin je djelotvoran kod odraslih s hiperholesterolemijom, sa ili bez hipertrigliceridemije, neovisno o rasi, spolu ili starosnoj dobi i kod posebnih skupina kao što su dijabetičari ili bolesnici s obiteljskom hiperholesterolemijom.

Iz podataka poola faze III, rosuvastatin je djelotvoran u liječenju većine pacijenata s tipovima IIa i IIb holesterolemije (srednja početna vrijednost LDL-holesterola oko 4,8 mmol/l), priznato od Europskog društva za aterosklerozu (EAS; 1998) kao ciljna smjernica; oko 80% bolesnika liječenih s 10 mg dostiže EAS cilj za razine LDL-holesterola (<3mmola/l).

U velikoj studiji, 435 pacijenata s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom primali su rosuvastatin u dozama od 20 do 80 mg prema programu forsirane titracije. Sve doze pokazale su koristan učinak na lipidne parametre i liječenje do ciljne mete. Nakon titracije do dnevne doze od 40 mg (trajanje liječenja 12 sedmica), LDL-holesterol bio je reduciran za 53 %. EAS smjernice za razinu LDL-holesterola (<3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Forsiranom titracijom doze u open-label studiji, kod 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih pacijenata) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, ocijenjena je reakcija na rosuvastatin u dozama od 20 - 40 mg. U cjelokupnoj populaciji, srednja redukcija LDL-holesterola bila je 22%.

U kliničkim studijama na ograničenom broju bolesnika, rosuvastatin je pokazao dodatnu djelotvornost na snižavanje triglicerida kada se upotrebljava u kombinaciji s fenofibratom. Također povećava razinu HDL-holesterola kada se uzima u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričkoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj kliničkoj studiji (METEOR), 984 bolesnika između 45 i 70 godina i s malim rizikom za koronarnu srčanu bolest (definiran kao Framingham rizik <10% kroz 10 godina), sa srednjim LDL-holesterolom 4,0 mmol/l (154,5 mg/DL) ali sa supkliničkom aterosklerozom (otkrivena s Carotid Intima Media Thickness), metodom slučajnog izbora podijeljeno je na bolesnike koji su primali 40 mg rosuvastatina ili placebo kroz 2 godine. Rosuvastatin značajno usporava stepen napredovanja maksimuma CIMT za 12 mjesta na karotidnoj arteriji u komparaciji s placebom za -0,0145mm/godinu [95 % interval vjerovatnoće - 0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Promjena od početne vrijednosti bila je -0,0014 mm/godinu (-0,12%/godinu (nesignifikantno)) za rosuvastatin u komparaciji s napredovanjem od +0,013 mm/godinu (1,12%/godinu (p<0,0001)) za placebo. Nije dokazana direktna korelacija između smanjivanja CIMT i redukcije rizika za kardiovaskularne događaje. Populacija proučavana u METEOR studiji ima nizak rizik za koronarnu srčanu bolest i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo bolesnicima s teškom hiperholesterolemijom uz visoki kardiovaskularni rizik (vidjeti dio 4.2).

U Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: U studiji Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), učinak rosuvastatina na učestalost velikih kardiovaskularnih događaja zbog aterosklerotičkih kardiovaskularnih bolesti ocijenjen je kod 17.802 muškaraca (≥50 godina) i žena (≥60 godina).

Učesnici studije bili su randomizirano podijeljeni na one koji su primali placebo (n=8901) ili rosuvastatin 20 mg jedanput na dan (N=8901) te su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine. Koncentracija LDL-holesterola bila je reducirana za 45% (P<0,001) u grupi koja je primala rosuvastatin u odnosu na grupu koja je primala placebo.

U post-hoc analizi visokorizične subgrupe osoba s početnim rizikom prema Framinghamu >20% (1558 osoba), zabilježena je značajna redukcija u ukupnom ishodu kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p=0,028) kod liječenja rosuvastatinom u odnosu na placebo. Smanjivanje apsolutnog rizika u broju događanja na 1000 pacijenta na godinu bilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je u toj rizičnoj skupini (p=0,193) nepromijenjena. U post-hoc analizi visokorizične subgrupe osoba (ukupno 9302 osobe) s početnim SCORE rizikom ≥5% (ekstrapolacijom uključene osobe iznad 65 godina) nije bilo značajnog smanjivanja u ukupnom ishodu kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p=0,0003) kod liječenja rosuvastatinom versus placebo. Smanjivanje apsolutnog rizika u broju događaja bilo je 5,1 na 1000 bolesnika godišnje. Ukupan mortalitet bio je nepromijenjen u toj visokorizičnoj grupi (P=0,076).

U JUPITER studiji bilo je 6,6% bolesnika koji su primali rosuvastatin i 6,2% koji su primali placebo, a koji su prekinuli liječenje zbog nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su: mialgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), abdominalni bolovi (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) i osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešće nuspojave brojčano veće ili jednake placebo bile su infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bolovi u leđima (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i mialgija (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom kontroliranom 12-sedmičnom ispitivanju (n = 176, 97 dječaka i 79 djevojčica), nakon kojeg je slijedila 40-sedmična (n=173, 96 dječaka i 77 djevojčica), otvorena faza titracije, bolesnici u dobi od 10 - 17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošla najmanje 1 godina od prve mjesečnice) s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom primali su dnevno 5, 10 ili 20 mg rosuvastatina ili placebo tokom 12 sedmica, a zatim su svi primali dnevno rosuvastatin tokom 40 sedmica. Na početku ispitivanja oko 30 % bolesnika bilo je u dobi 10 - 13 godina, oko 17% u Tanner stadiju II, oko 18% u Tanner stadiju III, oko 40 % u Tanner stadiju IV i 25 % u Tanner stadiju V.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

LDL holesterol je bio snižen za 38,3% kod doze rosuvastatina 5 mg, 44,6% kod doze 10 mg i 50% kod doze od 20 mg, u usporedbi s 0,7% kod placeba.

Na kraju 40-sedmične otvorene titracije do postizanja ciljne vrijednosti, uz doziranje do najviše 20 mg jedanput dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) postiglo je ciljnu vrijednost LDL holesterola koja je niža od 2,8 mmol/l.

Nakon liječenja tokom 52-sedmičnog ispitivanja, nije zabilježen učinak na rast, masu, ITM ili seksualno sazrijevanje (vidjeti odjeljak 4.4). Ovo ispitivanje (n=176) nije prikladno za usporedbu rijetkih nuspojava lijeka.

Rosuvastatin je također bio ispitivan tokom 2-godišnje otvorenog tipa, uz titraciju do postizanja ciljne vrijednosti kod 198-ero djece s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom u dobi od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Tanner stadij <II-V). Početna doza za sve bolesnike bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Bolesnici u dobi od 6 do 9 godina (n=64) mogli su biti titrirani do najveće doze od 10 mg jednom dnevno, a bolesnici u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do najviše doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, LS srednji postotak redukcije početne vrijednosti LDL holesterola bio je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dL, nakon 24 mjeseca: 133 mg/dL). Što se tiče starosnih grupa, LS srednji postotak redukcija početnih vrijednosti LDL holesterola bio je -43% za dob od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dL, nakon 24 mjeseca: 124 mg/dL), -45% za dob od 10 do <14 godina i 35% za dob od 14 <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dL, nakon 24 mjeseca: 153 mg/dL)

Rosuvastatin u dozama od 5 mg, 10 mg i 20 mg postiže statistički signifikantne srednje promjene početnih vrijednosti za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL kolesterol (HDL-C), TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Ove promjene bile su usmjerene k poboljšanju odgovora lipida i održale su su preko 2 godine.

Nije bio zabilježen učinak na rast, tjelesnu masu, ITM i seksualno sazrijevanje nakon 24 mjeseca liječenja (vidjeti odjeljak 4.4).

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukriženog dizajna (engl. cross-over) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u usporedbi s placebom, kod 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu dijetalnu fazu u trajanju od 4 sedmice, tokom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukriženu fazu koja se sastojala od 6-sedmica perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili kojeg je slijedio 6-sedmični period liječenja placebom, te fazu održavanja u trajanju od 12 sedmica tokom koje su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Statistički značajna (p=0,005) redukcija razine LDL holesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) opažena je nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Opažene su statistički značajne redukcije ukupnog kolesterola (20,1%, p=0,003), ne-HDL holesterola (22,9%, p=0,003), i ApoB-a (17,1%, p=0,024). Također su opažene redukcije TG-a, LDL kolesterola/HDL holesterola, ukupnog holesterola/HDL holesterola, ne-HDL holesterola/HDL kolesterola, te ApoB/ApoA-1 nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Redukcija LDL holesterola nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je slijedio nakon 6 sedmica liječenja placebom, održana je i tokom 12 sedmica kontinuiranog liječenja. U jednog je bolesnika došlo do dodatnog smanjenja vrijednosti LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%) nakon 6 sedmica liječenja s 40 mg rosuvastatina nakon povećanja doze.

U 9 od tih bolesnika se u otvorenoj produženoj fazi liječenja s 20 mg rosuvastatina do 90 tjedana smanjenje LDL kolesterola održalo u rasponu od -12,1% do -21,3%.

Kod sedmero bolesnika dječje i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, postotak redukcije LDL holesterola (21,0%), ukupnog holesterola (19,2%) i ne-HDL holesterola (21,0%) nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bio je konzistentan s onim opaženim u gore spomenutom ispitivanju u djece i adolescenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Europska agencija za lijekove odstupila je od obaveze da dostavi rezultate ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne porodične hiperholesterolemije,

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

primarne kombinirane (miješane) dislipidemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Maksimalna plazmatska koncentracija rosuvastatina postiže se za oko 5 sati nakon oralnog davanja. Apsolutna bioraspoloživost je približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin se ekstenzivno apsorbira u jetru koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL-holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina je približno 134 L. Oko 90% rosuvastatina vezano je na proteine plazme, većinom na albumin.

Metabolizam

Rosuvastatin je podvrgnut organskom metabolizmu (oko 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam pomoću citokroma P450. CYP2C9 bio je glavni uključeni enzim, s 2C19, 3A4 i 2D6 koji sudjeluju u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil metabolit i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je oko 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se u kao laktonski oblik smatra klinički inaktivnim. Za rosuvastatin se smatra da na cirkulirajuću HMG-CoA reduktazu ima inhibitornu aktivnost veću od 90%.

Izlučivanje

Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se nepromijenjeno fecesom (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane aktivne supstance), a ostatak se izlučuje urinom. Oko 5 % se izlučuje nepromijenjeno urinom. Plazmatsko poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 20 sati. Poluvrijeme eliminacije se ne produljuje kod veće doze. Geometrijska sredina plazmatskog klirensa je približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatalni unos rosuvastatina uključuje membranski transporter OATP-C.

Linearnost

Sustavna izloženost rosuvastatina povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevnih doza.

Posebne populacije:

Starosna dob i spol

Nema klinički značajnog učinka starosne dobi i spola na farmakokinetiku rosuvastatina.

Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, je bila slična kao kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija" u tekstu niže).

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazale su približno dvostruko povećanje medijana AUC i C_{max} kod Azijaca (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) u usporedbi s Kavkažanima; Azijci-Indijci pokazuju povećanje AUC i C_{max} za približno 1,3 puta. Farmakokinetičke analize na populacijama nisu pokazale klinički relevantne razlike u farmakokinetici između Kavkažana i skupine pripadnika crne rase.

Bubrežna insuficijencija

U ispitivanju kod osoba s različitim stupnjevima narušene bubrežne funkcije, blaga do umjerena bolest bubrega nije imala uticaja na koncentraciju rosuvastatina ili N-desmetil metabolita. Osobe s jako narušenom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min) imale su trostruko povećanje plazmatske koncentracije i deveterostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Plazmatska koncentracija u stanju ravnoteže (*steady-state*) kod osoba koje su podvrgnute hemodijalizi približno je 50% veća u komparaciji sa zdravim dobrovoljcima.

Jetrena insuficijencija

U studiji kod osoba s različitim stepenim oštećene jetrene funkcije nije bilo evidencije povećane izloženosti na rosuvastatin kod osoba s Child-Pugh klasifikacijom 7 ili niže. Ipak, dvije osobe s Child-Pugh klasifikacijom 8 i 9 pokazale su povećanje u sistemskoj izloženosti od najmanje 2 puta u komparaciji s osobama s nižom Child-Pugh klasifikacijom. Nema iskustava kod osoba s Child-Pugh klasifikacijom iznad 9.

Genetski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, odnosi se na OATP1B1 i BCRP transportne proteine. U bolesnika sa SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik za povećanu izloženost rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Iako ova specifična genotipizacija nije uvedena u

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

kliničkoj praksi, za bolesnike za koje se zna da imaju ovaj tip polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Dvije farmakokinetičke studije s rosuvastatinom (davan u obliku tableta) kod pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom u dobi od 10 - 17 i 6 - 17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazale su da je izloženost koja se pojavljuje u pedijatrijskih bolesnika slična ili niža izloženosti kod odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidiva s obzirom na dozu i vrijeme duže od 2-godišnjeg razdoblja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci standardnih studija farmakološke aktivnosti, genotoksičnog i karcinogenog potencijala ne ukazuju na poseban rizik za čovjeka. Specifični testovi učinka na hERG nisu evaluirani. Dok u kliničkim ispitivanjima nisu primijećene nuspojave, one zabilježene kod životinja uz razinu izloženosti koja je slična nivou kliničke izloženosti bile su sljedeće: u studijama toksičnosti ponovljene doze, histopatološke promjene na jetri koje su vjerojatno uzrokovane farmakološkim djelovanjem rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora te u manjoj mjeri na žučnom mjehuru kod pasa ali ne i kod majmuna. Također je kod većih doza primijećena toksičnost na testisima kod majmuna i pasa. Toksičnost reprodukcije bila je evidentna kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom okota te smanjenim preživljavanjem mladunčadi kod doza toksičnih za majku, gdje je sustavna izloženost bila nekoliko puta iznad razine terapijske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

- laktoza
- mikrokristalna celuloza
- krospovidon
- magnezij-stearat
- koloidni silicij-dioksid, bezvodni

Film ovojnica:

- laktoza monohidrat
- titan-dioksid (E171)
- makrogol 6000
- bazični butilirani metakrilat kopolimer

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4. Posebne mjere za čuvanje

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvajte je u originalnoj ambalaži zbog zaštite od svjetla.

6.5. Vrsta ambalaže i sadržaj

6.5. Vrsta ambalaže i sadržaj

Roswera 5 mg, 10 mg, 20 mg i 30 mg filmom obložene tablete

Kutije s 30 filmom obloženih tableta u blisterima.

Roswera 15 mg i 40 mg filmom obložene tablete

Kutije s 28 i 30 filmom obloženih tableta u blisterima.

6.6. Posebne sigurnosne mjere za uklanjanje lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

PI_Text050588_1	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Filmom obložena tableta, 5 mg, x30: 04-07.3-2-5045/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tableta, 10 mg, x30: 04-07.3-2-5046/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tablete, 15 mg, x28: 04-07.3-2-6784/22 od 07.03.2024.
Filmom obložena tablete, 15 mg, x30: 04-07.3-2-5364/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tableta, 20 mg, x30: 04-07.3-2-5049/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tablete, 30 mg, x30: 04-07.3-2-5365/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tableta, 40 mg, x28: 04-07.3-2-5050/20 od 12.03.2021.
Filmom obložena tableta, 40 mg, x30: 04-07.3-2-5051/20 od 12.03.2021.

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

07.03.2024. godine