

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ROSIX

5 mg

10 mg

20 mg

filmom obložena tableta

rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ROSIX 5 mg tablete: Jedna filmom obložena tableta sadržava 5,2 mg rosuvastatin kalcija, što odgovara 5 mg rosuvastatina.

ROSIX 10 mg tablete: Jedna filmom obložena tableta sadržava 10,4 mg rosuvastatin kalcija, što odgovara 10 mg rosuvastatina.

ROSIX 20 mg tablete: Jedna filmom obložena tableta sadržava 20,8 mg rosuvastatin kalcija, što odgovara 20 mg rosuvastatina.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ROSIX 5 mg tableta je žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta sa oznakom „5“ na jednoj strani.

ROSIX 10 mg tableta je blijedoružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta sa oznakom „10“ na jednoj strani.

ROSIX 20 mg tableta je tamnoružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta sa oznakom „20“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hiperholesterolemije

Rosuvastatin je namijenjen liječenju primarne hiperholesterolemije (tip IIa uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili miješane dislipidemije (tip IIb) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina. Primjenjuje se kao dodatak dijeti, kad provođenje primjerene dijetne i drugih nefarmakoloških mjera (vježbanje, smanjenje tjelesne mase) ne daju zadovoljavajuće rezultate.

U slučaju homozigotne porodične hiperholesterolemije kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, primjenjuje se kao dodatak dijeti i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. afereza LDL holesterola), kao i u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visoki rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja, bolesnik mora provoditi standardnu dijetu za snižavanje holesterola i ona se mora nastaviti tokom liječenja. Dozu treba prilagoditi u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

Lijek se može primijeniti bilo kad u toku dana i neovisno o obroku.

Liječenje hiperholesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg, ili 10 mg i uzima se peroralno jednom dnevno u bolesnika koji nisu uzimali statine kao i u onih koji su prije prijelaza na rosuvastatin uzimali neki drugi inhibitor HMG-CoA reduktaze. Izbor početne doze je individualan i ovisi o vrijednosti holesterola u krvi, drugim kardiovaskularnim rizicima kao i o mogućim nuspojavama. Povećanje doze može se provesti nakon 4 sedmice, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1).

S obzirom na povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8), titriranje doze do najviše doze od 40 mg može se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (osobito u onih s porodičnom hiperholesterolemijom) koji s dozom od 20 mg ne mogu postići terapijski učinak i koji će se rutinski pratiti (vidjeti dio 4.4). Kad se počinje primjenjivati doza od 40 mg, preporučuje se nadzor specijalista.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika kardiovaskularnih događaja primjenjivana doza je bila 20 mg dnevno (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjenu lijeka u djece smiju provoditi samo liječnici specijalisti.

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

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

Uobičajena početna doza u djece i adolescentata s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je 5 mg dnevno.

- U djece dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon oralne doze iznosi od 5-10 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon oralne doze iznosi od 5-20 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi u skladu sa individualnim odgovorom 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 holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tokom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Preporučena maksimalna doza u djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je 20 mg jednom 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 u skladu sa individualnim odgovorom 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 holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tokom liječenja rosuvastatinom. Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno.

Tableta jačine od 40 mg rosuvastatina nije prikladna za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Stoga se rosuvastatin ne preporučuje primjenjivati u djece mlađe od 6 godina.

Stariji bolesnici

U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Druge prilagodbe doze s obzirom na godine nisu potrebne.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem rada bubrega. U bolesnika s umjerenim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporučena početna doza lijeka je 5 mg. U tih je bolesnika doza od 40 mg rosuvastatina kontraindicirana. U bolesnika s teškim poremećajem rada bubrega kontraindicirana je primjena svih doza rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Međutim, povećana sistemska izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova bio 8 i 9 (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s primjenom rosuvastatina u osoba kojima je broj bodova 9 i više. Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4,3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg, a kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg.

Genski polimorfizam

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

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučena početna doza je 5 mg (vidjeti dio 4.4). U nekih od tih bolesnika primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istovremeno primijenjeni lijekovi

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

4.3 Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- kod preosjetljivosti na rosuvastatin ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- u bolesnika s aktivnom bolešću jetre, uključujući i neobjašnjivo, trajno povišenje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povišenje tih vrijednosti 3 puta iznad normalnih vrijednosti
- u bolesnika s teškim poremećajem rada bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- u bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istovremeno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji istovremeno uzimaju ciklosporin
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena fertile dobi koje ne koriste primjerene mjere kontracepcije.

Doza od 40 mg rosuvastatina kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu, a to su:

- umjereni poremećaj rada bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)
- hipotireoza
- osobna ili porodična anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- pojava mišićne toksičnosti tokom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- ovisnost o alkoholu
- okolnosti u kojima može doći do povišenja koncentracije lijeka u plazmi
- Azijati
- istovremena primjena fibrata.

(vidjeti dijelove 4.4, 4.5, 5.2)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Učinci na rad bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika koji su primali visoke doze rosuvastatina, uglavnom 40 mg i bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija nije bila znak akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih poremećaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tokom rutinskog praćenja bolesnika u kojih se primjenjuje doza od 40 mg treba procijeniti i funkciju bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

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

Nakon stavljanja lijeka u promet, kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize veća je za dozu od 40 mg rosuvastatina.

Određivanje kreatin kinaze

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

Prije liječenja

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore reduktaze HMG-CoA, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- poremećaj rada bubrega
- hipotireoza
- osobna ili porodična anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- mišićna toksičnost tokom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- ovisnost o alkoholu
- dob viša od 70 godina
- okolnosti u kojima može doći do povišenja koncentracija u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena upotreba fibrata.

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

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, posebno kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U takvih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta i manje u odnosu na gornju granicu).

Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama uz pomno praćenje. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tokom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

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

Rosuvastatin se ne smije istovremeno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, kao ni unutar 7 dana od prestanka uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika u kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istovremeno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika treba savjetovati da hitno zatraži savjet ljekara ukoliko ima bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti.

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

U iznimnim okolnostima, u kojima je potrebno produljiti sistemsku primjenu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom rosuvastatina i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Rosuvastatin ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

Učinci na rad jetre

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom treba primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre. Preporučuje se prije početka liječenja i tri mjeseca nakon toga učiniti kontrolu parametara funkcije jetre. Liječenje rosuvastatinom treba prekinuti ili smanjiti dozu kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti.

Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri primjeni doze od 40 mg.

U bolesnika sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom treba liječiti osnovnu bolest prije početka liječenja rosuvastatinom.

Rasa

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

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istovremeno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonaviro. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze.

Ne preporučuje se istovremena primjena rosuvastatina s određenim inhibitorima proteaze, bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća tokom liječenja nekim statinima, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivan kašalj i poremećaj općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak težine i temperatura). Ako postoji sumnja u razvoj intersticijske bolesti pluća u bolesnika, liječenje statinom treba prekinuti.

Diabetes mellitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, dok u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena dijabetička skrb. Međutim, ovaj rizik nadvladan je smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekid liječenja statinom. Bolesnike s rizikom (vrijednost glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smjernicama.

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

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 rosuvastatinom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

U nekoliko slučajeva je zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijeka rosuvastatin potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Pedijatrijska populacija

Praćenje linearnog rasta (visine), tjelesne mase, BMI (indeks tjelesne mase) kao i sekundarnih oznaka spolne zrelosti prema Tannerovoj klasifikaciji u pedijatrijskih bolesnika od 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin ograničeno je na razdoblje od dvije godine.

Nakon dvije godine liječenja tokom ispitivanja, nisu primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

Tokom 52-sedmičnog kliničkog ispitivanja u kojem su djeca i adolescenti primali rosuvastatin, povišenje vrijednosti CK više od 10 puta iznad normalne granice i simptomi od strane mišića nakon vježbanja ili povećane fizičke aktivnosti, bili su zabilježeni češće u usporedbi s istim nuspojavama zabilježenim tokom kliničkih ispitivanja u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek jer sadrži laktozu.

ROSIX 10 mg filmom obložene tablete sadrže boju allura red aluminum lake koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija **Učinak istovremeno primijenjenih lijekova na rosuvastatin**

Inhibitori transportnih proteina

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

Ciklosporin

Tokom istodobne primjene ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti AUC (površine ispod krivulje) rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta više od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze

Iako je tačan mehanizam interakcije nepoznat, istovremena primjena inhibitora proteaze i rosuvastatina može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1).

U farmakokinetičkom je ispitivanju istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja C_{max} rosuvastatina. Istovremena primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za smanjenje vrijednosti lipida u krvi

Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila ima za posljedicu dvostruko povećanje vršne koncentracije (C_{max}) i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuje se bilo kakva značajna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, dok je farmakodinamička interakcija moguća.

Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina) koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istovremeno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kada se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg u kombinaciji s fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ovi bolesnici također trebaju započeti liječenje dozom od 5 mg rosuvastatina.

Ezetimib

Istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperholesterolemijom (Tablica 1). Ipak, farmakodinamička interakcija rosuvastatina i ezetimiba, koja bi mogla dovesti do nuspojava, ne može se isključiti (vidjeti dio 4.4).

Antacidi

Istovremena primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je uticaj bio ublažen kada se antacid primjenjivao 2 sata nakon rosuvastatina. Kliničko značenje te interakcije do sada nije ispitivano.

Eritromicin

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

Enzimi citohroma P450

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citohroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citohromom P450. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibira CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

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

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

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

Dvostruko ili veće od dvostrukog povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir / velpatasvir / voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno, 15 dana	10 mg jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamide 600 mg BID, 5 dana	5 mg jedna doza	5,2-puta ↑
Regorafenib 160 mg, jedanput dnevno, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 7 dana	5 mg jedanput dnevno, 7 dana	2,2-puta ↑

Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Manje od dvostrukog povećanja AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑ **
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑ **
Smanjenje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓

* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno; podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog; porast je prikazan kao " ↑", sniženje kao " ↓".

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

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

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan uticaj na izloženost rosuvastatinu (AUC) tokom istodobne primjene: Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana; Flukonazol 200 mg OD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana, Rifampin 450 mg OD, 7 dana; Silimarin 140 mg TID, 5 dana.

Učinak rosuvastatina na istovremeno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K

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

Oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Istovremena primjena rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovodi do povećanja AUC etinil estradiola za 26%, a norgestrela za 34%. Navedeno treba uzeti u obzir kad se određuje doza kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o mogućoj interakciji u žena koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, stoga se sličan učinak ne može isključiti. Međutim, navedena kombinacija korištena je u žena u kliničkim ispitivanjima i one su je dobro podnosile.

Ostali lijekovi

Digoksin

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

Fusidatna kiselina

Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije, uključujući rabdmiolizu, može se povećati pri istovremenoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (je li farmakodinamička ili farmakokinetička, ili oboje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

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

Pedijatrijska populacija

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

4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost

Rosuvastatin je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje rosuvastatinom. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tokom liječenja rosuvastatinom, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

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

4.8 Nuspojave

Nuspojave zabilježene tokom primjene rosuvastatina su uglavnom blage i prolazne.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika prekinulo je primjenu rosuvastatina zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj je tablici prikazan profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja i organskim sistemima.

Učestalost nuspojava klasificirane su prema organskom sistemu i učestalosti u sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često (između $\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često (između $\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (nemogućnost procjene iz dostupnih podataka).

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

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			trombocitopenija		

Poremećaji imunološkog sistema			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		
Endokrini poremećaji	dijabetes mellitus ¹				
Psijatrijski poremećaji					Depresija
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja, omaglica			polineuropatija, gubitak pamćenja	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more); miastenija gravis
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja					kašalj dispneja
Poremećaji probavnog sistema	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		proljev
Poremećaji jetre i žuči			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog 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 sličan lupusu, puknuće mišića	artralgija	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				hematurija	
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki				ginekomastija	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija				edem
Poremećaji oka					okularna miastenija

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

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

Učinci na rad bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika koji su bili liječeni rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u $<1\%$ bolesnika tokom liječenja s 10 mg i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su primjenjivali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tokom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

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

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza prijavljeni su u bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama višim od 20 mg.

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

Učinci na rad jetre

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

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:

Poremećaji seksualne funkcije

Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tokom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze $> 10x$ iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelevoježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4.). Prema ostalim pokazateljima, profil sigurnosti rosuvastatina sličan je u djece i adolescenata onom u odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se može 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nema posebnog načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je bolesniku pružiti simptomatsko liječenje i po potrebi provesti mjere održavanja funkcija organizma. Treba pratiti vrijednosti kreatin kinaze i jetrenih transaminaza. Hemodijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori HMG-CoA reduktaze
ATK oznaka: C10AA07

Mehanizam djelovanja

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

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

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-holesterol (LDL), ukupni holesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-holesterol (HDL). Smanjuje, također, ApoB, neHDL-holesterol (neHDL), VLDL holesterol (VLDL), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidi Tablicu 3.). Rosuvastatin smanjuje i omjere LDL/HDL, ukupni C/HDL, neHDL/HDL i ApoB/ApoA-I.

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

Doza (mg)	N	LDL	Total-C	HDL	TG	neHDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4

10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Klinička djelotvornost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba sa hiperholesterolemijom, sa ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika (npr. bolesnici sa šećernom bolešću ili porodičnom hiperholesterolemijom).

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

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom primjenjivao se rosuvastatin u dozi od 20-80 mg po ubrzanom planu titiranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titiranja do dnevne doze od 40 mg (12 sedmica liječenja), LDL se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titiranja doze, ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20-40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL iznosilo 22%.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u smanjenju vrijednosti triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framinghamskom ispitivanju <10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL holesterola od 4.0 mmol/l (154,5 mg/dl) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija), primali su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije najveće debljine intime medije karotidnih arterija, mjereno na 12 mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo, i to za -0,0145 mm/godini (95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; p<0,0001). Promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznačajno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12%/godini; p<0,0001) za placebo. Još uvijek nije utvrđena direktna veza između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR ispitivanje imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za dozu od 40 mg rosuvastatina. Tu dozu treba propisati samo bolesnicima s teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

Za potvrdu primjene statina u primarnoj prevenciji provedeno je interventno ispitivanje procjene rosuvastatina (JUPITER) koje je proučavalo učinak rosuvastatina na pojavu velikih događaja aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Bilo je uključeno 17802 ispitanika, muškaraca (≥50 godina) i žena (≥60 godina).

Ispitanici su slučajnim odabirom bili raspoređeni u dvije grupe, placebo (n=8901) ili rosuvastatin 20 mg jednom dnevno (n=8901) i praćeni su tokom prosječno 2 godine. Koncentracija LDL-holesterola je bila smanjena za 45% ($p < 0,001$) u grupi ispitanika koji su primali rosuvastatin u odnosu na placebo grupu.

U analizi provedenoj nakon završetka ispitivanja, u podgrupi ispitanika s visokim rizikom (1558 ispitanika) koji su imali rizik po Framinghamu $>20\%$, zabilježeno je značajno smanjenje broja kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda ($p=0,028$) u ispitanika koji su bili liječeni rosuvastatinom u odnosu na placebo grupu. Smanjenje apsolutnog rizika izraženo kao (manji) broj događaja na 1000 pacijent-godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u toj grupi visokog rizika ($p=0,193$).

U analizi provedenoj nakon završetka ispitivanja u podgrupi visokog rizika (n=9302 ispitanika ukupno) koja je imala rizik po SCORE sistemu $\geq 5\%$ (ekstrapolirano kako bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina), zabilježeno je značajno smanjenje broja kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda ($p=0,0003$) u skupini koja je liječena rosuvastatinom u odnosu na placebo grupu. Smanjenje apsolutnog rizika izraženo kao (manji) broj događaja na 1000 pacijent-godina iznosio je 5,1. Ukupna smrtnost nije bila promijenjena ($p=0,076$).

U JUPITER ispitivanju 6,6% ispitanika u skupini koja je primala rosuvastatin i 6,2% ispitanika u placebo skupini prekinuli su ispitivanje zbog pojave nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do napuštanja ispitivanja bile su: mialgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo), i osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešće nuspojave čiji je omjer bio viši ili jednak placebo bile su infekcije mokraćnog trakta (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bol u leđima (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i mialgija (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

Pedijatrijska populacija

Provedeno je multicentrično, dvostruko-slijepo, randomizirano, placebo-kontrolirano ispitivanje koje je trajalo 12 sedmica (n=176, 97 dječaka, 79 djevojčica). Na njega se nastavljalo otvoreno ispitivanje u trajanju od 40 sedmica (n=173, 96 dječaka, 77 djevojčica) u kojem se titrirala doza rosuvastatina. Oba ispitivanja su provedena na bolesnicima starosti 10-17 godina s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (dječaci s Tanner II-V stupnjem razvoja, djevojčice najmanje godinu dana nakon menarhe). Ispitanici su primali rosuvastatin u dozi od 5 mg, 10 mg, 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 sedmica, a nakon toga su svi primali rosuvastatin u dozi od 40 mg jednom dnevno. Na početku ispitivanja približno 30% bolesnika bilo je 10-13 godina starosti i približno 17% je bilo Tanner II, 18% Tanner III, 40% Tanner IV i 25% Tanner V stadij razvoja zrelosti.

LDL-holesterol je bio snižen 38,3%, 44,6% i 50,0% u skupinama koje su primale 5 mg, 10 mg i 20 mg rosuvastatina, u usporedbi s 0,7% u placebo skupini.

Na kraju 40-sedmičnog ispitivanja 70 od 173 (40,5%) bolesnika postiglo je koncentraciju LDL-holesterola ispod 2,8 mmol/l s dozom od 20 mg rosuvastatina jednom dnevno.

Nakon 52 sedmice nije zabilježen učinak na rast, tjelesnu masu, BMI ili spolni razvoj (vidjeti dio 4.4). Ovo ispitivanje (n=176) nije bilo pogodno za usporedbu rijetkih nuspojava.

Rosuvastatin je ispitivan i u 2-godišnjem otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti, u kojem je sudjelovalo 198 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. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednje postotno smanjenje LDL holesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednje postotno smanjenje LDL holesterola od početne

vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosilo je: -43% u dobnj skupini od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnj skupini od 14 do <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dl, 24. mjesec: 153 mg/dl).

Primjenom rosuvastatina u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg postignute su i statistički značajne srednje promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL holesterol, ukupni holesterol, ne-HDL holesterol, omjer LDL i HDL holesterola, omjer ukupnog i HDL holesterola, omjer triglicerida i HDL holesterola, omjer ne-HDL i HDL holesterola, ApoB, omjer ApoB i ApoA-1. Sve su te promjene ukazivale na poboljšanje lipidnih odgovora te su se održale tokom 2 godine.

Nakon 24 mjeseca liječenja nisu primijećeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ni spolno sazrijevanje (vidjeti dio 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, u 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. 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-sedmičnog 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 tokom 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 holesterola (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 holesterola/HDL holesterola, ukupnog holesterola/HDL holesterola, ne-HDL holesterola/HDL holesterola, 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 bolesnika uslijedila je daljnja redukcija LDL holesterola (8,0%), ukupnog holesterola (6,7%) i ne-HDL holesterola (7,4%) nakon 6 sedmica liječenja s 40 mg rosuvastatina poslije titriranja prema višim dozama.

Nakon produžetka otvorenog liječenja u 9 od tih bolesnika s 20 mg rosuvastatina do 90 sedmica, redukcija LDL holesterola održavana je u rasponu od -12,1% do -21,3%.

U sedmero bolesnika dječje i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, 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 porodičnom hiperholesterolemijom.

Evropska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne porodične hiperholesterolemije i primarne kombinirane (miješane) dislipidemije te prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Najviša koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze holesterola i klirensa LDL-holesterola. Volumen raspodjele rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelancevine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se slabo metabolizira (otprilike 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citohroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim.

Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne supstancai), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% se izluči u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi 19 sati i ne povećava se u većim dozama. Geometrijski srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj je prijenosnik važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost

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

Posebne skupine bolesnika

Dob i pol

Kod odraslih osoba dob ili pol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična kao u odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija").

Rasa

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Genski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Uobičajene farmakološke studije sigurnosti primjene te studije određivanja genotoksičnog i kancerogenog potencijala nisu ukazale na poseban rizik za ljude. Nisu provedeni specifični testovi procjene učinka na hERG. Neki od štetnih učinaka, koji nisu zabilježeni u kliničkim studijama, uočeni su na životinjskim modelima pri dozama sličnim onima u kliničkoj primjeni. Tako su u studijama toksičnosti ponovljenih doza uočene histopatološke promjene u jetri miševa i štakora te u manjem obimu promjene u žučnom mjehuru pasa (ne u majmuna), a kao posljedica farmakološkog učinka rosuvastatina. Toksičan učinak na testise majmuna i pasa uočen je pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna u štakora, a očitovala se u smanjenoj veličini i masi mladunčadi i njihovu preživljavanju. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku i sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Tabletna jegra:
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
krospovidon
magnezij stearat

Film ovojnica:
laktoza hidrat
hipromeloza
titanijski dioksid (E171)
triacetin
boja quinoline yellow aluminium lake (E104) za ROSIX 5 mg filmom obložene tablete
boja allura red aluminium lake (E129) za ROSIX 10 mg filmom obložene tablete
boja carmine (E120) za ROSIX 20 mg filmom obložene tablete

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

48 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C u originalnom pakiranju, zaštićeno od svjetlosti.

- 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**
Rosix 5 mg i 10 mg tablete: 28 (2x14) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.
Rosix 20 mg: 28 (4x7) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.
- 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**
Nema posebnih zahtjeva.
- 6.7 Režim izdavanja :** Na ljekarski recept

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rosix, 28 x 5 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-3876/21 od 26.11.2021.
Rosix, 28 x 10 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-3877/21 od 26.11.2021.
Rosix, 28 x 20 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-3878/21 od 26.11.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

15.04.2024. godine