

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

BENEFIT film tablete 5 mg

BENEFIT film tablete 10 mg

BENEFIT film tablete 20 mg

BENEFIT film tablete 40 mg

Rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

BENEFIT 5 mg

Svaka tableta sadrži 5 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

BENEFIT 10 mg

Svaka tableta sadrži 10 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

BENEFIT 20 mg

Svaka tableta sadrži 20 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

BENEFIT 40 mg

Svaka tableta sadrži 40 mg rosuvastatina, u obliku rosuvastatin kalcijuma, kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Primarna hiperholesterolemija (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperholesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb), kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, kao dodatak dijete, kad provođenje primjerene dijete i drugih nefarmakoloških mjera (primjerice vježbanje, smanjenje težine) ne daju zadovoljavajuće rezultate.

Homozigotna obiteljska hiperholesterolemija, kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina kao dodatak dijete i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. plazmafereza LDL- holesterola) ili 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 individualizirati u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

Rosuvastatin se može uzimati u bilo koje vrijeme, neovisno o obroku.

Liječenje hiperholesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 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). Uzimajući u obzir povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8) titriranje doze do maksimalne doze od 40 mg može se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno u onih s obiteljskom hiperholesterolemijom), koji s dozom od 20 mg ne mogu dostići terapijski cilj i koji će se rutinski pratiti (vidjeti dio 4.4). Kad se počinje primjenjivati doza od 40 mg, preporučuje se specijalistički nadzor.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje, primjenjivana je dnevna doza od 20 mg (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka kod djece treba biti pod nadzorom liječnika specijalista.

Djece i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (dječaci sa Tanner-om stadij < II-V, djevojke najmanje godinu dana nakon prve mjesečnice)

Uobičajena početna doza za djecu i adolescente s heterozigotnom obiteljskom 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 obiteljskom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi od 5 - 20 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije. Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom 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.

Tablete od 40 mg nisu prikladne za primjenu kod pedijatrijske populacije.

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

Bolesnicima iznad 70 godina preporuča se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u odnosu na godine.

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega. Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora razmotriti procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 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. Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Benefita.

Doziranje u bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se Benefit primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tripanavirom; 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 Benefitom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Benefitom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Benefita.

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina. Primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega. Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9

3

bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora razmotriti procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 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. Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Benefita.

Doziranje u bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se Benefit primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tripanavirom; 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 Benefitom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Benefitom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Benefita.

4.3. Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na rosuvastatin ili na bilo koju pomoćnu tvar,
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti,
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),
- u bolesnika s miopatijom,
- u bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin,
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.

u bolesnika koji istovremeno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)

- djeca mlađa od 10 godina.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rhabdomiolizu. To su:

- umjereno narušena funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min),
- hipotireoza,
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja,
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom,
- zloupotreba alkohola,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi,
- Azijati,
- istovremena uporaba fibrata.

(vidjeti dio 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebno 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena.

Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Tokom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mijalgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali posebno dozu veću od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri upotrebi ezetimiba sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5), te je stoga potreban oprez pri istovremenoj primjeni tih lijekova i ezetimiba.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

Određivanje kreatin kinaze

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

Prije liječenja

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

- narušena funkcija bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dio 5.2)
- istovremena upotreba fibrata.

U tih 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 normalne vrijednosti), 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 tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). 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 pomni nadzor.

Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Postoje, vrlo rijetki izvještaji o imuni posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički karakterizirana kao slabost proksimalnih mišića uz povišenje vrijednosti kreatin kinaze u serumu, koja se zadržava i usprkos prekidu liječenja statinima.

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 nepreporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istovremeno uzimanje doze od 40 mg i fibrata (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Kombinovano liječenje rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom se ne preporučuje. Postoje prijave slučajeva rabdomiolize (uključujući i nekoliko smrtnih slučajeva) kod pacijenata liječenih ovom kombinacijom.

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 kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

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

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 lijekom BENEFIT treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

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

Učinci na jetrenu funkciju

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre. Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga, učiniti pretrage jetrene funkcije. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

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

Bolesnici sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije terapije rosuvastatinom.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu je uočena kod ispitanika koji primaju rosuvastatin istovremeno sa različitim inhibitori proteaze u kombinaciji sa ritonavirovom. Treba uzeti u obzir kako korist smanjenje lipida upotrebom Benefita kod HIV-om zaraženih pacijenata koji primaju inhibitore proteaze tako i potencijal za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi pri započinjanju i titraciji doze Benefita u bolesnika koji su na terapiji inhibitorima proteaze. Istovremeno korištenje s određenim inhibitorima proteaze se ne preporučuje, osim ako se doza Benefita ne prilagodi. (vidi dijelove 4.2 i 4.5).

Nepodnošenje laktoze

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

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tokom liječenja nekim statinima, posebno za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest se može očitovati kao: dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ukoliko se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u 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 u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici kod pedijatrijskih bolesnika u dobi 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na period od dvije godine.

Nakon dvije godine studijske terapije, nisu bili primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkoj studiji na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tokom 52 sedmice, češće su primijećena povećanja CK >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.8).

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Inhibitori transportnih proteina : Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter hrane u jetru OATP1B1 i efleksni transporter BCRP. Istodobna primjena Benefita s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije.

If medicinal product is observed to increase rosuvastatin AUC less than 2-puta, the starting dose need not be decreased but caution should be taken if increasing the Crestor dose above 20mg.

Ciklosporin: Tokom istovremene upotrebe ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti površine ispod krivulje (Area Under Curve, AUC) rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti dio 4.3). Benefit je kontraindiciran kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ciklosporin. Istovremena primjena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istovremeno uzimanje Benefita i gemfibrozila rezultira u dvostrukome povećanju vršne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako 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 kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istovremena primjena rosuvastatina u dozi 40 mg sa fibratima (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju sa 5 mg rosuvastatina.

Ezetimib: Istovremena primjena rosuvastatina a i ezetimiba ne dovodi do promjene površine ispod krivulje (AUC) i vršne koncentracije (C_{max}) nijednog od navedenih lijekova. Ipak, farmakodinamička interakcija koja bi mogla dovesti do nuspojava između rosuvastatina i ezetimiba ne može se isključiti (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istovremena primjena inhibitora proteaze i rosuvastatina može jako povećati raspoloživost rosuvastatina. U farmakokinetičkoj studiji na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije dvaju inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira), dovela je u stanju ravnoteže do približno trostrukog povećanja površine ispod krivulje (AUC (0-24) rosuvastatina, odnosno do sedmorstrukog povećanja vršne koncentracije (C max) rosuvastatina. Istovremena upotreba Benefita i kombinacije nekih inhibitora proteaze može se uzeti u obzir nakon pažljivog razmatranja prilagodbe doze Benefita na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu. (vidi dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Antacidi: Istovremena primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidrosid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je uticaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Eritromicin: Istovremeno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC (0-t)) i 30%-tnim smanjivanjem vršne koncentracije (Cmax) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Citokrom P450: Rezultati in vitro i in vivo studija pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4). Istovremena primjena itrakonazola (inhibitor CYP3A4) i rosuvastatina rezultirala je 28%-tnim povećanjem površine ispod krivulje (AUC) rosuvastatina. To malo povećanje ne smatra se klinički značajnim. Iz svega se može zaključiti da se ne očekuju interakcije proizašle iz metabolizma posredovanog citokromom P450.

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze rosuvastatina(pogledati Tabelu 1.)

Kada je potrebno da se zajednički upotrebljava Benefit s drugim lijekovima poznato da se povećava izloženost rosuvastatinu, te doze Benefita treba prilagoditi. Počnite sa dozom od 5 mg Benefita jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno 2 puta ili više. Maksimalna dnevnu dozu Benefita treba prilagoditi tako da očekivano izlaganje rosuvastatinu ne bi vjerojatno trebalo biti veće od onog uzimanjem doze od 40 mg dnevno Benefita bez interakcije s drugim lijekovima, na primjer, 20 mg Benefita sa gemfibrozil (1,9 puta povećanje) , a 10 mg dozu Benefita u kombinaciji sa ritonaviro / atazanavir (3,1 puta povećanje).

Tabela 1. Efekti koadministriranog lijeka na izloženost rosuvastatinu (AUC; u cilju smanjenja veličine) podaci iz objavljenih studija

Dvostruko ili veće od dvostrukog povećanje AUC rosuvastatina		
Režim doziranja koadministriranog lijeka	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena u AUC[*] rosuvastatina
Sofosbuvir / velpatasvir / voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno, 15 dana	10 mg jedna doza	7.4 -puta ↑
Ciclosporin 75 mg BID do 200 mg DD, 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 JD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3.1-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg DD, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2.1-puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, jedna doza	2.7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/	5 mg, jedna doza	2.6-puta ↑

Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana		
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 7 dana	5 mg jedanput dnevno, 7 dana	2.2-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, jedna doza	2.3-puta ↑
Clopidogrel 300 mg početna doza, praćena sa 75 mg u 24 sata	20 mg, jedna doza	2-puta ↑
Gemfibrozil 600 mg DD, 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 JD, 10 dana	10 mg, jedna doza	1.6-puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg DD, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1.5-puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg DD, 11 dana	10 mg, jedna doza	1.4-puta ↑
Dronedarone 400 mg DD	Nije poznato	1.4-puta ↑
Itraconazole 200 mg JD, 5 dana	10 mg, jedna doza	**1.4-puta ↑
Ezetimibe 10 mg JD, 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*
Erythromycin 500 mg ČD, 7 dana	80 mg, jedna doza	28% ↓
Baicalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓
* Podaci dati kao x-puta promjene predstavljaju jednostavan odnos između ko-administracije i samog rosuvastatin. Podaci dati kao % promjene predstavljaju % razliku u odnosu na sam rosuvastatin. Povećanje je označen kao "↑", bez promjene kao "↔", pad kao "↓".		
** Rađeno je nekoliko studija interakcije drugih lijekova sa različitim dozama Benefita, tabela pokazuje najznačajnije odnose. JD = jednom dnevno; DD = dvaput dnevno; TD = tri puta dnevno; ČD = četiri puta dnevno		

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan uticaj na izloženost rosuvastatinu (AUC) tokom istodobne primjene: Aleglitzar 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.

Efekti rosuvastatina na istovremeno primjenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istovremeno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istovremena primjena rosuvastatin a i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinima.

Fusidinska kiselina: Studije interakcija s rosuvastatin i fusidinske kiseline nisu sprovedene. Kao i kod drugih statina, događaji vezani za mišiće, uključujući i rabdomiolizu, prijavljeni su u post-marketinškom iskustvu sa rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom istodobno primjenjenim. Dakle, kombinacija rosuvastatina i fusidinske kiseline se ne preporučuje. Ako je moguće, privremena obustava terapije rosuvastatinom se preporučuje. Ako je nezaobilazna, pacijente treba pažljivo pratiti.

Pedijatrijska populacija: Interakcijske studije su provedene samo za odraslu populaciju. Učinci interakcije me rosuvastatin među lijekovima su nepoznati u pedijatrijskoj populaciji.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

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 uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

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

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

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

4.8. Neželjena dejstva

Štetni događaji primijećeni tokom liječenja rosuvastatinom su u pravilu bili blagi i prolazni.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz istraživanja zbog štetnih događaja.

Na osnovu podataka iz kliničkih studija i opsežnog post-marketinškog iskustva, u nastavku je naveden profil neželjenih dejstava rosuvastatina. Neželjene reakcije razvrstane su prema učestalosti i po sistemima organa (SPC).

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti 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 melitus1				
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja, vrtoglavica			polineuropatija, gubitak pamćenja;	periferna neuropatija, poremećaji spavanja, uključujući nesanicu i noćne more, miastenija gravis
Poremećaji probavnog sistema	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		dijareja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip i urtikarija.			Stevens-Johnsonov sindrom; Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija,		miopatija (uključujući miozitis) i rabdomioliza, Sindrom sličan lupusu, Ruptura mišića	artralgija	Poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani puknućem, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
Opšti poremećaji	astenija				edemi
Psijhijatrijski poremećaji					depresija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja					kašalj, dispneja
Poremećaji jetre i žuči:			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:				ginekomastija	

Poremećaji oka					Okularna miastenija

1 Učestalost 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 bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili 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 i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali 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 skeletnu muskulaturu

Učinci na skeletnu muskulaturu kao što je mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrežne funkcije su prijavljivani kod pacijenata tretiranih rosuvastatinom u svim dozama, a najčešće u dozama većim od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzimanje lijeka treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i 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.

Slijedeće 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 nuspojava i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

Pedijatrijska populacija

U kliničkoj studiji 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 tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu 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 lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- 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: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Nema posebnog načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: Inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC: C 10 AA 07

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 snižavanje holesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini 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-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-holesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL holesterol (ne-HDL-C), VLDL holesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tabela 2. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

Doza	N	LDL-C	Ukupni-C	HDL-C	TG	neHDL-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
----	----	-----	-----	----	-----	-----	-----	---

Terapijski učinak postiže se unutar jedne sedmice nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 sedmice. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 sedmice i održava se nakon toga.

Klinička djelotvornost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika (npr. bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom 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-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society - EAS, 1998. godine). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

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

U jednom otvorenom kliničkom pokusu po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika sa homozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

U jednoj kliničkoj studiji s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL-C 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 Framinghamskoj studiji <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 maksimalne 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 studiju imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg.

Rosuvastatin 40 mg treba propisati samo bolesnicima s teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starih 50 i više godina i žena starih 60 i više godina.

Sudionici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo ($n = 8901$), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno ($n = 8901$) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL holesterola je bila snižena za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom na placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sistemu za procjenu kardiovaskularnog rizika > 20% (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 8,8.

Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,193$).

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 "bolesničkih godina" iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p = 0,076$).

U studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), abdominalna bol (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6% rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mijalgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebo-kontroliranom 12-sedmičnom kliničkom ispitivanju ($n = 176$, 97 muškaraca i 79 žena) nakon kojeg je slijedila 40-sedmična ($n = 173$, 96 muškaraca i 77 žena), otvorena faza titracije doze rosuvastatina, bolesnici starosti 10-17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prve mjesečnice) s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan tokom 12 sedmica, a nakon toga su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno u trajanju od 40 sedmica.

Na početku ispitivanja, približno 30% bolesnika je bilo u dobi između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38.3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u usporedbi 0,7% kod placeba.

Na kraju 40-sedmične, otvorene titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL holesterola koja je niža od 2,8 mmol/L.

Nakon 52 sedmice liječenja tokom ispitivanja, nisu otkriveni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti pogl 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi).

Iskustva s kliničkim ispitivanjima na djeci i adolescentima su ograničena i dugoročni učinci rosuvastatina (> 1 godine) na bolesnike u pubertetu nisu poznati.

Ova studija ($n = 176$) nije pogodna za otkrivanje rijetkih štetnih događaja.

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 dobnoj skupini od 6 do 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnoj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnoj 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, neHDL 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. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija: Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina vezuje se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma in vitro na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citohroma P450.

CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje 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 tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno.

Poluživot eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluživot eliminacije ne povećava se s većim dozama.

Geometrijski srednji klirens plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (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 prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

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

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol: Kod odraslih osoba starost ili spol ne utiče značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperholesterolemijom, je bila slična kao kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija" u tekstu niže).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (Area Under Curve, AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Narušena funkcija bubrega: U ispitivanju bolesnika s različitim stepenom bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utiče na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) 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.

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

Genetski polimorfizam:

Dispozicija HMG-CoA inhibitora reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje OATP1B1 i BCRP transportne proteine. Kod pacijenata sa SLCO1B1 (OATP1B1) i / ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od izlaganja većim dozama rosuvastatina. Individualni polimorfizmi SLCO1B1 c.521C i ABCG2 c.421AA su povezani s većim izlaganjem rosuvastatinu (AUC) u odnosu na SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipove. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje se zna da imaju ovu vrstu polimorfizama, preporučuje se niža dnevnu dozu Benefit-a (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. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani.

Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena kod majmuna i pasa pri višim dozama.

Reproduktivna toksičnost je bila očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemnoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

BENEFIT 5 mg

Pomoćne supstance: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kopovidon, krosopovidon, silicijum dioksid, koloidni bezvodni, talk, natrijum stearil fumarat.

Film: Opadry II yellow, prečišćena voda

BENEFIT 10 mg

Pomoćne supstance: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kopovidon, krosopovidon, silicijum dioksid, koloidni bezvodni, talk, natrijum stearil fumarat.

Film: AquaPolish D pink, prečišćena voda

BENEFIT 20 mg

Pomoćne supstance: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kopovidon, krosopovidon, silicijum dioksid, koloidni bezvodni, talk, natrijum stearil fumarat

Film: AquaPolish D pink, prečišćena voda

BENEFIT 40 mg

Pomoćne supstance: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, kopovidon, krosopovidon, silicijum dioksid, koloidni bezvodni, talk, natrijum stearil fumarat.

Film: Opadry II yellow, prečišćena voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

BENEFIT film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 5 mg rosuvastatina u Al/Al blister pakovanju.

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 10 mg rosuvastatina u Al/Al blister pakovanju.

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 20 mg rosuvastatina u Al/Al blister pakovanju.

Kutija sa 30 tableta (3x10) od 40 mg rosuvastatina u Al/Al blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Način i mjesto izdavanja

- Lijek se izdaje na ljekarski recept u apoteci

7. Ime i adresa proizvođača

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. Datum i broj rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet

BENEFIT, film tablete, 30 tableta od 5 mg: 04-07.3-2-9107/22 od 01.03.2024. godine
BENEFIT, film tablete, 30 tableta od 10 mg: 04-07.3-2-9108/22 od 01.03.2024. godine
BENEFIT, film tablete, 30 tableta od 20 mg: 04-07.3-2-9109/22 od 01.03.2024. godine
BENEFIT, film tablete, 30 tableta od 40 mg: 04-07.3-2-9110/22 od 01.03.2024. godine

9. Datum zadnje revizije teksta.

01.03.2024.godine