

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Roxera[®], 5 mg, film tablete
Roxera[®], 10 mg, film tablete
Roxera[®], 15 mg, film tablete
Roxera[®], 20 mg, film tablete
Roxera[®], 30 mg, film tablete
Roxera[®], 40 mg, film tablete

INN: rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Roxera, 5 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Roxera, 10 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Roxera, 15 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 15 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Roxera, 20 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Roxera, 30 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 30 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.
Roxera, 40 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatin-kalcijuma.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Roxera, 5 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 41,9 mg laktoze, bezvodne.
Roxera, 10 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 41,9 mg laktoze, bezvodne.
Roxera, 15 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 62,9 mg laktoze, bezvodne.
Roxera, 20 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 83,8 mg laktoze, bezvodne.
Roxera, 30 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 125,7 mg laktoze, bezvodne.
Roxera, 40 mg, film tablete: jedna film tableta sadrži 167,6 mg laktoze, bezvodne.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Roxera, 5 mg, film tablete: bele, okrugle, blago bikonveksne film tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom 5 na jednoj strani.

Roxera, 10 mg, film tablete: bele, okrugle, blago bikonveksne film tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom 10 na jednoj strani.

Roxera, 15 mg, film tablete: bele, okrugle, blago bikonveksne film tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom 15 na jednoj strani.

Roxera, 20 mg, film tablete: bele, okrugle film tablete, fasetiranih ivica.

Roxera, 30 mg, film tablete: bele, okrugle, blago bikonveksne film tablete, oblika kapsule, sa podeonom crtom na obe strane.

Podeona crta služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Roxera, 40 mg, film tablete: bele, bikonveksne film tablete, oblika kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hiperholesterolemije

Primarna hiperholesterolemija (tip IIa uključujući i heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili mešovita dislipidemija (tip IIb) kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 6 godina i starije, kao dodatak dijeti kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mere (npr. vežbanje, smanjenje telesne mase) ne daju odgovarajuće rezultate.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija, kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje nivoa lipida (npr. afereza LDL) ili ako takve terapije nisu primerene.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata kod kojih je procenjeno da imaju visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja (videti odeljak 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije, pacijent treba da se podvrgne standardnoj dijeti za smanjenje nivoa holesterola koja se nastavlja i tokom terapije. Doza se prilagođava individualno, prema cilju terapije i odgovoru pacijenta, u skladu sa aktuelnim opšteprihvaćenim smernicama.

Lek Roxera se može primenjivati u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.

Terapija hiperholesterolemije

Preporučena početna doza je 5mg ili 10mg oralno, jednom dnevno i kod pacijenata koji nisu ranije lečeni statinima i kod pacijenata koji su prebačeni sa nekog drugog inhibitora HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze treba uzeti u obzir nivo holesterola kod pacijenta i buduće kardiovaskularne rizike, kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (videti ispod). Ukoliko je potrebno, prilagođavanje sledećoj većoj dozi se može izvršiti nakon 4 nedelje (videti odeljak 5.1).

S obzirom na povećanu stopu prijavljivanja neželjenih reakcija pri dozi od 40 mg u odnosu na niže doze (videti odeljak 4.8), povećavanje doze do 30 mg ili do maksimalnih 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata koji imaju tešku hiperholesterolemiju sa visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno kod onih sa porodičnom hiperholesterolemijom), kod kojih doza od 20 mg ne daje očekivane rezultate i kod kojih je sprovedeno rutinsko praćenje (videti odeljak 4.4).

Preporučuje se nadzor lekara specijaliste kada se započne sa dozom od 30 mg ili 40 mg.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji redukcije rizika od kardiovaskularnih događaja, korišćena je doza od 20 mg dnevno (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Upotreba rosuvastatina kod dece treba da bude pod nadzorom lekara specijaliste.

Deca i adolescenti uzrasta od 6 do 17 godina starosti (Tanner Stadijum <II-V)

Kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajena početna doza je 5 mg dnevno.

- Kod dece uzrasta 6 do 9 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni opseg doze je od 5-10 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Nije ispitana bezbednost i efikasnost doze veće od 10 mg kod ove populacije.

- Kod dece uzrasta 10 do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni opseg doze je od 5-20 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Nije ispitana bezbednost i efikasnost doze veće od 20 mg kod ove populacije.

Titraciju treba sprovesti prema individualnom odgovoru i toleranciji kod pedijatrijskih pacijenata, kako je preporučeno u preporukama za terapiju pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.4). Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za snižavanje nivoa holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

Iskustvo kod dece sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je ograničeno na mali broj dece uzrasta između 8 do 17 godina.

Film tablete od 30 mg i 40 mg nisu pogodne za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji.

Deca mlađa od 6 godina

Bezbednost i efikasnost primene kod dece mlađe od 6 godina nije ispitivana. Stoga se primena leka Roxera ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučena početna doza je 5 mg (videti odeljak 4.4). U ostalim slučajevima nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na godine pacijenta.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučena početna doza je 5mg kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min). Doza od 30 mg ili 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primena rosuvastatina u svim dozama je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child Pugh* skorom 7 i manje. Ipak, primećena je veća sistemska izloženost kod pacijenata sa *Child Pugh* skorom 8 i 9 (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata potrebno je uraditi procenu bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4). Ne postoje iskustva sa pacijentima kod kojih je *Child Pugh* skor veći od 9. Rosuvastatin je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa

Veća sistemska izloženost je zabeležena kod pacijenata azijskog porekla (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza je 5mg za pacijente azijskog porekla. Doze od 30 mg i 40mg su kontraindikovane kod ovih pacijenata.

Genetski polimorfizam

Određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža doza rosuvastatina.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije

Preporučena početna doza je 5mg kod pacijenata koji imaju predispozicije za razvoj miopatije (videti odeljak 4.4). Doze od 30 mg i 40mg su kontraindikovane kod nekih od ovih pacijenata (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena drugih lekova

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se rosuvastatin daje u kombinaciji sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usled interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i

ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije rosuvastatinom. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa rosuvastatinom neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Roxera je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na neku od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1),
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući neobjašnjiv i perzistentan porast vrednosti transaminaza u serumu i svaki porast transaminaza u serumu koji prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti (GGN),
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min),
- kod pacijenata sa miopatijom,
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin,
- tokom perioda trudnoće i dojenja i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

Doza od 30 ili 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije/rabdomiolize. Ovi faktori su:

- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min),
- hipotiroidizam,
- postojanje naslednih mišićnih poremećaja u ličnoj ili porodičnoj anamnezi,
- mišićna toksičnosti pri primeni nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata u anamnezi,
- zloupotreba alkohola,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi,
- pacijenti azijskog porekla,
- istovremena primena fibrata.

(videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uticaj na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, pretežno tubularnog porekla, primećena je kod pacijenata kod kojih su primenjivane veće doze rosuvastatina, posebno doze od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti odeljak 4.8). U postmarketinškom periodu, stopa prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg. Treba razmotriti procenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju dozu od 30 ili 40 mg.

Uticaj na skeletne mišiće

Prijavljen je uticaj na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija i, retko, rabdomioliza, kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin u svim dozama, naročito u dozama > 20 mg. Prijavljeni su veoma retki slučajevi rabdomiolize pri primeni ezetimba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

Farmakodinamska interakcija se ne može isključiti, zbog čega treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze u postmarketinškom periodu, stopa prijavljivanja rabdomiolize, povezane sa primenom rosuvastatina, je veća pri dozi od 40 mg.

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Merenje vrednosti kreatin kinaze (CK) se ne preporučuje nakon naporne fizičke aktivnosti ili u prisustvu nekog drugog faktora koji može dovesti do povećanja vrednosti CK, što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), ovaj parametar treba proveriti nakon 5-7 dana da bi se potvrdili rezultati. Ako se

potvrđi da su vrednosti CK više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti, ne treba započinjati terapiju.

Pre terapije

Rosuvastatin, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolize. U ove faktore spadaju:

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotiroidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,
- mišićna toksičnost pri primeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata u anamnezi,
- zloupotreba alkohola,
- starosna dob preko 70 godina,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljak 4.2, 4.5 i 5.2),
- istovremena primena fibrata.

Kod ovih pacijenata, potrebno je da se rizik terapije sagleda u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje. Ako su vrednosti CK značajno povišene na početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), ne treba započinjati terapiju.

Tokom terapije

Pacijente treba savetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su povezani sa malaksalošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba odrediti vrednosti CK i prekinuti terapiju ako su vrednosti CK značajno povišene (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili ako dođe do pojave jakih i neprijatnih mišićnih simptoma (čak i ako su vrednosti CK povišene manje od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti). Ako se simptomi povuku i vrednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno započinjavanje terapije rosuvastatinom ili alternativnim inhibitorom HMG-CoA reduktaze, primenom najnižih doza i uz pažljivo praćenje. Nije neophodno rutinsko praćenje CK vrednosti kod pacijenata bez simptoma. Zabeleženi su vrlo retki izveštaji o imunski-posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim vrednostima keratin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primili rosuvastatin uporedo sa drugom terapijom. Ipak, zabeležena je povećana incidenca miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni fungicidi, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije, ako se primenjuje istovremeno sa nekim od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila. Treba pažljivo proceniti korist od daljih promena nivoa lipida usled istovremene primene rosuvastatina i fibrata ili niacina u odnosu na moguće rizike koje imaju takve kombinacije. Doza od 30 mg i 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Fusidinska kiselina se ne sme primenjivati istovremeno sa statinima. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije (videti odeljak 4.5). Ukoliko je terapija fusidinskom kiselinom neophodna, mora se prekinuti terapija statinima za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Pacijente treba savetovati da se odmah obrate lekaru ukoliko osete bilo kakve simptome mišićne slabosti, bola ili osetljivosti.

Terapija statinima se može ponovo uvesti 7 dana nakon primene poslednje doze fusidinske kiseline. U posebnim okolnostima, kada je neophodna produžena primena fusidinske kiseline, npr. za lečenje teških infekcija, mogućnost istovremene primene statina i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i pod strogim lekarskim nadzorom.

Rosuvastatin ne treba primenjivati kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili koji imaju predispozicije za razvoj bubrežne insuficijencije usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veće hirurške intervencije, trauma, teški poremećaji metabolizma, endokrinog sistema i elektrolita; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Uticaj na funkciju jetre

Kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin treba uz oprez primenjivati kod pacijenata koji konzumiraju preterane količine alkohola i/ili imaju oboljenja jetre u anamnezi.

Preporučuje se provera funkcije jetre pre započinjanja terapije i 3 meseca nakon započinjanja terapije.

Ukoliko su vrednosti transaminaza u serumu više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti, treba prekinuti terapiju rosuvastatinom ili smanjiti dozu. Stopa prijavljenih teških hepatičkih događaja u postmarketinškom periodu (koji se uglavnom sastoje od povišenih vrednosti transaminaza jetre) je veća pri primeni doze od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, treba lečiti osnovnu bolest pre započinjanja terapije rosuvastatinom.

Rasa

Rezultati farmakokinetičkih studija su pokazali da je veća izloženost kod pacijenata azijskog porekla u poređenju sa pripadnicima bele rase (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavrirom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od sniženja nivoa lipida primenom leka Roxera kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i titriranja doze rosuvastatina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena primena sa inhibitorima proteaza (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća tokom primene nekih statina, posebno tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8), što se manifestuje pojavom dispneje, neproduktivnog kašlja i pogoršanjem opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ukoliko postoji sumnja da se kod pacijenata razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju na to da statini kao klasa lekova mogu povećati vrednosti glukoze u krvi kod pacijenata sa rizikom za razvoj dijabetesa, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije, i stoga ne bi trebalo da bude razlog za obustavu terapije statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) bi trebalo pratiti i klinički, i biohemijski u skladu sa nacionalnim vodičima.

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

Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visine), telesne mase, BMI (indeksa telesne mase), i sekundarnih karakteristika polne zrelosti po Tanerovoj skali kod pedijatrijskih pacijenata od 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin je bila ograničena na dvogodišnji period. Posle dvogodišnjeg ispitivanja, nije uočen uticaj terapije na rast, telesnu masu, indeks telesne mase ili polnu zrelost (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju kod dece i adolescenata koji su uzimali rosuvastatin u periodu od 52 nedelje, porast CK >10xULN i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti su zabeleženi mnogo češće u odnosu na nalaze dobijene u kliničkim ispitivanjima kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATP1B1 i efluksni transportni protein BCRP. Istovremena primena rosuvastatina sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (videti poglavlja 4.2, 4.4 i 4.5 -Tabelu 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije sa rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti PIK rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego vrednosti zabeležene kod zdravih dobrovoljaca (videti Tabelu 1). Primena rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (videti odeljak 4.3). Istovremeno davanje nije uticalo na koncentracije ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremeno davanje inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina u ravnotežnom stanju. Prema tome, istovremena primena rosuvastatina i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle pažljivog prilagođavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu 1).

Gemfibrozil i drugi lekovi za snižavanje nivoa lipida: Istovremena upotreba rosuvastatina i gemfibrozila, dovodila je do dvostrukog povećanja C_{max} i PIK rosuvastatina (videti odeljke 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcija, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može doći do farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) koje dovode do snižavanja nivoa lipida ($\geq 1g/dan$) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju kao monoterapija. Kontraindikovana je primena doze rosuvastatina od 30 mg i 40 mg zajedno sa fibratima (videti poglavlja 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata doziranje treba započeti sa 5 mg.

Ezetimib: Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja vrednosti PIK rosuvastatina 1,2 puta kod osoba sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija, u smislu neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba (videti poglavlje 4.4).

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene rosuvastatina. Klinički značaj ove interakcije nije proučavan.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je smanjenja vrednosti PIK za 20% i smanjenja vrednosti C_{max} rosuvastatina za 30%. Ova interakcija može biti izazvana povećanim motilitetom creva koje izaziva eritromicin.

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

Interakcije koje zahtevaju podešavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu 1): U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) povećano dva i više puta treba započeti lečenje sa 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu

dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina dnevno bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primer doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina sa kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje 3,1 puta).

Tabela 1: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (PIK; po opadajućem efektu) iz objavljenih kliničkih studija

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 meseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg inicijalna doza, i 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta ↑
Durunavir 600mg/ritonavir 100 mg, BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg, BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	28% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao "↑", bez promene „↔“, smanjenje "↓"		
** Nekoliko studija interakcija izvedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos.		
OD= jednom dnevno; BID= dva puta dnevno; TID= tri puta dnevno; QID=četiri puta dnevno		

Uticaj rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove

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

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja vrednosti PIK etinilestradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povišene koncentracije lekova u plazmi treba uzeti u obzir kada se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o istovremenoj promeni rosuvastatina i HST pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Međutim, ova kombinacija je u velikoj meri korišćena u kliničkim ispitivanjima, i dobro je podnošena.

Ostali lekovi:

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije, ne očekuje se klinički značajna interakcija sa digoksinom.

Fusidinska kiselina: istovremena upotreba statina i fusidinske kiseline u formulaciji za sistemsku primenu može povećati rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu. Istovremena primena ove kombinacije može dovesti do povećanja koncentracije oba leka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (da li je farmakodinamski, farmakokinetički, ili obuhvata oba) još uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije. Ukoliko je terapija fusidinskom kiselinom neophodna, mora se prekinuti terapija statinima za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih. Obim interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena rosuvastatina je kontraindikovana u trudnoći i tokom perioda dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

Pošto su holesterol i ostali proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze je veći od koristi terapije tokom trudnoće. Studije na životinjama pružaju ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom primene ovog leka, terapija se mora odmah prekinuti.

Rosuvastatin se kod pacova izlučuje u majčinom mleku. Nema podataka o izlučivanju u majčinom mleku kod ljudi (videti poglavlje 4.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije sprovedeno ispitivanje uticaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, na osnovu njegovih farmakodinamskih svojstava, može se smatrati da rosuvastatin ne utiče na ove sposobnosti. Međutim, treba uzeti u obzir mogućnost pojave vrtoglavice tokom terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije koje se javljaju pri primeni rosuvastatina su obično blage i prolaznog karaktera. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Na osnovu kliničkih podataka dobijenih u kliničkim studijama i obimnog post-marketinškog iskustva, naredna tabela daje pregled profila neželjenih reakcija rosuvastatina. Navedene neželjene reakcije klasifikovane su na osnovu učestalosti javljanja i klase sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija je klasifikovana na sledeći način: česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija		
Poremećaji imunskog sistema			Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
Endokrini poremećaji	Dijabetes melitus ¹				
Psijatrijski poremećaji					Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica			Polineuropatija, gubitak pamćenja	Periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					Kašalj Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, nauzeja, abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji			Povišene vrednosti transaminaza	Žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip, urtikarija			<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija		Miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza	Artralgija	Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama Imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Ginekomastija	
Opšti	Astenija				Edem

poremećaji i reakcije na mestu primene leka					
¹ Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (koncentracija glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m ² , povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).					

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih reakcija na lek zavisi od doze.

Uticaj na funkciju bubrega: Kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, zabeležena je proteinurija, detektovana test trakom, pretežno tubularnog porekla. Promene vrednosti proteina u urinu „nema“ ili „u tragovima“ do „++“ ili više, zabeležene su kod $< 1\%$ pacijenata tokom terapije dozama od 10 mg i 20 mg, i kod 3% pacijenata koji su primali dozu od 40 mg. Manji porast vrednosti od „nema“ ili „u tragovima“ do „+“, zabeležen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili nestaje spontano tokom nastavka terapije. Podaci iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva ne ukazuju na povezanost između proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, zabeležena je pojava hematurije, a podaci iz kliničkih studija pokazuju da je stopa pojavljivanja niska.

Uticaj na skeletne mišiće: Uticaj na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko, rabdomioliza, sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije, prijavljeni su kod pacijenata pri primeni svih doza rosuvastatina, posebno kod doza > 20 mg.

Porast koncentracije CK koji zavisi od doze, zabeležen je kod pacijenata koji primaju rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna. Ukoliko su vrednosti CK povišene u početku (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

Uticaj na funkciju jetre: Kao i kod svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, porast transaminaza u zavisnosti od doze, zabeležen je kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin; ali je u većini slučajeva ta pojava bila blaga, bez simptoma i kratkotrajna.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

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

Prijavljene stope rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju porastom vrednosti transaminaza jetre) veće su sa dozom od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, zabeleženo je da se porast vrednosti kreatin kinaze (više od deset puta od gornje granice normalnih vrednosti) i simptomi u mišićima nakon vežbanja i povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih (videti odeljak 4.4). Što se tiče ostalog, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata je sličan bezbednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131

4.9. Predoziranje

Ne postoji posebna terapija u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijente treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suportivne mere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Hemodijaliza nije od koristi u ovom slučaju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC šifra: C10AA07

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima kojim se ograničava brzina kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola.

Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za sniženje holesterola.

Rosuvastatin dovodi do povećanja broja hepatičnih LDL receptora na površini ćelije, pojačava preuzimanje i katabolizam LDL čestica i inhibira hepatičnu sintezu VLDL čestica, i na taj način smanjuje ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamsko dejstvo

Rosuvastatin snižava vrednosti povišenog LDL holesterola, ukupnog holesterola i triglicerida i povećava vrednosti HDL holesterola. Rosuvastatin takođe snižava vrednosti apolipoproteina B, *non*-HDL holesterola, VLDL-holesterola, VLDL triglicerida, i povećava vrednosti apolipoproteina A-I (videti tabelu 3).

Rosuvastatin smanjuje i odnos LDL holesterol/HDL holesterol, ukupni holesterol/HDL holesterol, kao i odnose *non*-HDL holesterol/HDL holesterol i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Terapijski odgovor kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) u zavisnosti od doze (prilagođena srednja vrednost promene u procentima u odnosu na početne vrednosti).

Doza	Br.	LDL-holesterol	Ukupan holesterol	HDL-holesterol	TG	<i>non</i> -HDL-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 efekat je postignut tokom prve nedelje od započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora je postignuto za 2 nedelje. Maksimalan odgovor se obično postiže nakon 4 nedelje i nakon toga se održava.

Klinička efikasnost i bezbednost

Rosuvastatin je efikasan kod odraslih pacijenata sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, nezavisno od rase, pola ili starosti i kod posebnih grupa pacijenata kao što dijabetičari ili pacijenti sa porodičnom hiperholesterolemijom.

Podaci koji su dobijeni na osnovu faze III kliničkog ispitivanja, pokazuju da je rosuvastatin efikasan u postizanju ciljnih vrednosti definisanih od strane Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS; 1998) u

lečenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (sa srednjom početnom vrednošću LDL- holesterola oko 4,8 mmol/L); oko 80% pacijenata koji su dobijali dozu od 10 mg je postiglo EAS ciljne vrednosti za LDL-holesterol (< 3 mmol/L).

U jednoj obimnoj studiji sa dizajnom ubrzanog titriranja doze, kod 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom su primenjivane doze rosuvastatina od 20 mg do 80 mg. Sve doze su imale povoljan efekat na lipidne parametre i ostvareni su terapijski ciljevi. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 nedelja terapije), koncentracija LDL holesterola je smanjena za 53%. 33% pacijenata je dostiglo EAS ciljne vrednosti za LDL-holesterol (<3 mmol/L).

U otvorenom ispitivanju sa dizajnom ubrzanog titriranja doze, kod 42 pacijenta sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je vršena procena odgovora na rosuvastatin od 20-40 mg. Kod ukupne populacije ispitanika, prosečna redukcija LDL holesterola je iznosila 22%.

U kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, pokazano je da rosuvastatin ima dodatnu efikasnost u sniženju triglicerida kada se primenjuje u kombinaciji sa fenofibratom i u povećanju vrednosti HDL holesterola kada se primenjuje u kombinaciji sa niacinom (videti odeljak 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji (METEOR), 984 pacijenta između 45 i 70 godina, sa niskim rizikom od koronarne bolesti srca (definisanim kao *Framingham* rizik <10% za 10 godina) sa prosečnom vrednošću LDL holesterola od 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), ali sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom merenjem debljine *intima-media* karotidnih arterija; engl. *Carotid Intima Media Thickness/CIMT*) su randomizovani u grupu koja je dobijala rosuvastatin od 40 mg jednom dnevno i placebo grupu, tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne CIMT vrednosti (na 12 tačaka na karotidnoj arteriji) u odnosu na placebo, za -0,0145 mm godišnje [95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Promena u odnosu na početne vrednosti je bila -0,0014 mm godišnje (-0,12% godišnje (nije značajna)) pri primeni rosuvastatina u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm godišnje (1,12% godišnje (p<0,0001) kod placeba. Nije dokazana direktna povezanost između smanjenja vrednosti CIMT i smanjenja rizika od pojave kardiovaskularnih događaja. Populacija ispitanika iz METEOR studije ima nizak rizik od pojave koronarne bolesti srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin od 40 mg. Doza od 40 mg treba da se propisuje samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom koji imaju visok kardiovaskularni rizik (videti odeljak 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) ispitivan je uticaj rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih (KV) događaja povezanih sa aterosklerozom kod 17802 muškaraca (≥50 godina starosti) i žena (≥60 godina starosti).

Ispitanici su randomizirani u placebo grupu (n=8901) ili grupu koja je primala rosuvastatin od 20 mg jednom dnevno (n=8901), i praćeni su u proseku 2 godine. Koncentracija LDL holesterola je smanjena za 45% (p<0,001) kod pacijenata koji su primali rosuvastatin u odnosu na pacijente iz placebo grupe.

U *post hoc* analizi podgrupe subjekata sa visokim rizikom, sa početnom procenom rizika po *Framingham* skoru >20% (1558 pacijenata), ustanovljeno je značajno smanjenje kombinovanog ishoda kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p=0,028) pri primeni rosuvastatina u odnosu na placebo. Redukcija apsolutnog rizika izražena kao stopa događaja na 1000 pacijent-godina bila je 8,8. Ukupan mortalitet je ostao nepromenjen u ovoj grupi visokog rizika (p=0,193). U *post hoc* analizi podgrupe pacijenata sa visokim rizikom (ukupno 9302 pacijenta) sa početnom vrednošću SCORE rizika ≥5% (predviđenom da obuhvati pacijente iznad 65 godina), došlo je do značajnog smanjenja kombinovanog ishoda kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda (p=0,0003) pri primeni rosuvastatina u odnosu na placebo. Redukcija apsolutnog rizika izražena kao stopa događaja na 1000 pacijent-godina bila je 5,1. Ukupan mortalitet je ostao nepromenjen u ovoj grupi visokog rizika (p=0,076).

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su primali placebo, prekinulo je terapiju zbog neželjenih događaja. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije su bili: mialgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) i

osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešći neželjeni događaji čija je stopa veća ili jednaka onoj u placebo grupi su bili: infekcija urinarnog 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

U dvostruko-slepoj, randomiziranoj, multicentričnoj, placebo-kontrolisanoj, 12-nedeljnoj studiji (n=176; 97 dečaka i 79 devojčica), koja je praćena 40-nedeljnom (n=173, 96 dečaka i 77 devojčica), otvorenom, fazom sa titracijom doze rosuvastatina, pacijenti uzrasta 10-17 godina (*Tanner* stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin 5 mg, 10 mg ili 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 nedelja, a onda su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno tokom 40 nedelja. Na početku studije, približno 30% pacijenata je bilo uzrasta između 10-13 godina i približno 17% je bilo u *Tanner* stadijumu II, 18% u *Tanner* stadijumu III, 40% u *Tanner* stadijumu IV i 25% u *Tanner* stadijumu V.

Koncentracija LDL holesterola je bila snižena za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa 0,7% pri uzimanju placeba.

U nastavku studije, nakon 40 nedelja otvorenog praćenja, sa maksimalnom dozom od 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 pacijenata (40,5%) su postigli ciljnu koncentraciju LDL holesterola nižu od 2,8 mmol/L.

Posle 52 nedelje terapije u okviru studije, nije uočen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti poglavlje 4.4). Ova studija (n=176) nije pogodna za poređenje retkih neželjenih događaja.

Rosuvastatin je takođe ispitivan u dvogodišnjoj, otvorenoj studiji titracije do ciljnih vrednosti, u kojoj je učestvovalo 198 dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta od 6 do 17 godina (88 dečaka i 110 devojčica *Tanner* stadijuma < II-V). Početna doza za sve pacijente bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Kod pacijenata uzrasta od 6 do 9 godina (n = 64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina (n = 134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 meseca terapije rosuvastatinom, srednje procentno smanjenje LDL-holesterola u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, bilo je -43% (početna vrednost: 236 mg/dL, 24. mesec: 133 mg/dL). Za svaku starosnu grupu, srednje procentno smanjenje LDL-holesterola u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, bilo je: -43% u starosnoj grupi 6 do < 10 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL), -45% u starosnoj grupi 10 do <14 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL) i -35% u starosnoj grupi 14 do <18 godina (početna vrednost: 241 mg/dL, 24. mesec: 153 mg/dL).

Primenom rosuvastatina 5 mg, 10 mg i 20 mg ostvarena je i statistički značajna promena u odnosu na početnu vrednost za sledeće sekundarne lipidne i lipoproteinske promenljive: HDL-holesterol, ukupni holesterol, *non*-HDL-holesterol, LDL- holesterol/ HDL- holesterol, ukupni holesterol/ HDL- holesterol, trigliceridi/ HDL- holesterol, *non*-HDL- holesterol/ HDL- holesterol, ApoB, ApoB/ApoA-1. Svaka od ovih promena bila je u smeru poboljšanja lipidnog odgovora i održala se tokom 2 godine.

Nakon 24 meseca lečenja nije uočen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti poglavlje 4.4).

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rosuvastatin u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju homozigotne porodične hiperholesterolemije, primarne kombinovane (mešovite) dislipidemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidi poglavlje 4.2 za primenu u pedijatriji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se postižu približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspodivnost je oko 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se u velikoj meri preuzima od strane jetre, koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina je oko 134L. Oko 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). Rezultati *in vitro* studija metabolizma u kojima su korišćeni humani hepatociti, pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam preko citohroma P450. CYP2C9 izoenzim je najviše uključen, a 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Osnovni metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je za oko 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulišućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Oko 90% doze rosuvastatina se izlučuje nepromenjeno u feces (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje u urin. Oko 5% se izlučuje nepromenjeno u urin. Prosečno poluvreme eliminacije u plazmi je oko 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Vrednost geometrijske sredine plazma klirensa je oko 50 L/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatično preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transport OATP holesterola. Ovaj transport je važan u hepatičnoj eliminaciji rosuvastatina.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatina raste proporcionalno sa dozom. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon višestrukih dnevnih doza.

Posebne grupe pacijenata:

Starost i pol: Starost i pol nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je slična kao kod odraslih dobrovoljaca (videti ispod „Pedijatrijska populacija“).

Rasa: Rezultati farmakokinetičkih studija pokazuju dvostruko povećanje srednje vrednosti PIK i C_{max} kod pacijenata azijskog porekla (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u odnosu na pripadnike bele rase; kod Indijaca azijskog porekla su srednje vrednosti PIK i C_{max} veće oko 1,3 puta. Populacione farmakokinetičke analize nisu pokazale klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega: U jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, pokazalo se da blago do umereno oboljenje bubrega ne utiče na koncentracije rosuvastatina i N-desmetil metabolita u plazmi. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem ($CrCl < 30$ mL/min) koncentracija u plazmi je bila trostruko veća, a koncentracija N-desmetil metabolita 9 puta veća u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u ravnotežnom stanju kod pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi, su bile oko 50% veće u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Oštećenje funkcije jetre: U jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre, nije se javila veća izloženost rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 7 i manjim. Ipak, kod dva pacijenta sa *Child-Pugh* skorom 8 i 9, došlo je do najmanje dvostrukog povećanja sistemske izloženosti u odnosu na pacijente sa nižim *Child-Pugh* skorom. Nema iskustava sa pacijentima sa *Child-Pugh* skorom iznad 9.

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

Pedijatrijska populacija: Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (datim u tabletama) kod pedijatrijskih pacijenata sa porodičnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, uzrasta 10-17 ili 6-17 godina

(ukupno 214 pacijenata) pokazale su da je izloženost leku kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili niža u odnosu na odrasle pacijente. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidljiva u odnosu na primenjenu dozu i vreme, u dvogodišnjem periodu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi, na osnovu standardnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu vršeni specifični testovi uticaja na hERG. Neželjene reakcije nisu uočene u kliničkim studijama, ali su se javile kod životinja pri sličnoj izloženosti kao u kliničkim uslovima, na sledeći način: u studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, primećene su histopatološke promene na jetri, verovatno zbog farmakološkog dejstva rosuvastatina, kod miševa, pacova, a u manjoj meri sa uticajem na žučnu kesu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, primećena je testikularna toksičnost kod majmuna i pasa pri većim dozama. Reproductivna toksičnost je uočena kod pacova praćena smanjenom veličinom i težinom okota i smanjenim preživljavanjem mladunaca pri dozama toksičnim za majku, i sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Roxera, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg, film tablete

Jezgro tablete:

Laktoza, bezvodna;
celuloza, mikrokristalna;
krospovidon;
magnezijum-stearat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Film (obloga) tablete:

Laktoza, monohidrat;
titan-dioksid (E171);
makrogol 6000;
osnovni butilovani metakrilat kopolimer.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslova čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Roxera, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Roxera, 30 mg i 40 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Roxera, 5 mg, 2x14 film tableta: 515-01-03762-16-001

Roxera, 10 mg, 2x14 film tableta: 515-01-03763-16-001

Roxera, 15 mg, 2x14 film tableta: 515-01-04389-16-001

Roxera, 20 mg, 2x14 film tableta: 515-01-03764-16-001

Roxera, 30 mg, 4x7 film tableta: 515-01-04390-16-001

Roxera, 40 mg, 4x7 film tableta: 515-01-03765-16-001

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

Datum prve dozvole: 19.12.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 05.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2017.

Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00270-2017-8-004 od 06.07.2017.