

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Rosuhol<sup>®</sup>, 5 mg, film tableta

Rosuhol<sup>®</sup>, 10 mg, film tableta

Rosuhol<sup>®</sup>, 20 mg, film tableta

INN: rosuvastatin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rosuhol, film tableta, 5 mg:

Jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Rosuhol, film tableta, 10 mg:

Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Rosuhol, film tableta, 20 mg:

Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Rosuhol, film tableta, 5 mg: okrugle, bikonveksne film tablete žućkaste boje, prečnika 6mm; sa utisnutom oznakom "5" sa jedne i "15" sa druge strane.

Rosuhol, film tableta, 10 mg: okrugle, bikonveksne film tablete žućkaste boje, prečnika 7mm; sa utisnutom oznakom "10" sa jedne i "15" sa druge strane.

Rosuhol, film tableta, 20 mg: okrugle, bikonveksne film tablete žućkaste boje, prečnika 9 mm, sa utisnutom oznakom "20" sa jedne i "15" sa druge strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### - Lečenje hiperholesterolemije

Kod odraslih, adolescenata i dece starije od 6 godina sa primarnom hiperholesterolemijom (tipa IIa, uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili sa mešovitom dislipidemijom (tipa IIb) kao dopuna dijeti, u slučaju kada dijetetske i druge nefarmakološke mere (npr. fizička aktivnost, smanjenje telesne mase) ne daju adekvatan odgovor.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija, kao dopuna dijeti i drugim vrstama terapije za smanjenje nivoa lipida (npr. LDL afereza) ili u slučaju kada takva terapija nije odgovarajuća.

##### - Prevencija kardiovaskularnih događaja

Prevencija velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja, kao dopuna korekciji ostalih faktora rizika (videti poglavlje 5.1).

#### 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.

Rosuhol se može primenjivati u bilo koje doba dana, uz hranu ili bez nje.

### **Lečenje hiperholesterolemije**

Preporučena početna doza je 5 mg ili 10 mg oralno, jednom dnevno i kod pacijenata koji nisu 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).

Ako je neophodno podešavanje doze, povećanje doze do sledećeg doznog nivoa može da se izvrši posle 4 nedelje od početne terapije (videti poglavlje 5.1).

S obzirom na povećanu stopu prijavljivanja neželjenih reakcija pri dozi od 40 mg u odnosu na niže doze (videti poglavlje 4.8), povećavanje doze 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 poglavlje 4.4). Kada se uvodi doza od 40 mg preporučuje se nadzor lekara specijaliste.

### **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

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

### ***Pedijatrijska populacija***

Lek se u pedijatriji primenjuje samo pod nadzorom lekara specijaliste.

### **Deca i adolescenti od 6 do 17 godina starosti (stadijum po Tanner-u < II-V)**

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

- Kod dece od 6 do 9 godina starosti sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon doze je od 5-10 mg oralno jednom dnevno. Bezbednost i efikasnost doza većih od 10 mg nisu ispitivane kod ove populacije.

- Kod dece od 10 do 17 godina starosti sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni raspon doze je od 5-20 mg oralno jednom dnevno. Bezbednost i efikasnost doza većih od 20 mg nisu ispitivane kod ove populacije.

Titriranje doze se vrši na osnovu pojedinačnog odgovora i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata, kao što je preporučeno za primenu u pedijatriji (videti poglavlje 4.4). Deca i adolescenti treba da se podvrgnu standardnoj dijeti za smanjenje nivoa holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom i tu dijetu treba nastaviti i tokom terapije.

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

Doza od 40 mg se ne primenjuje kod pedijatrijskih pacijenata.

### **Deca mlađa od 6 godina**

Bezbednost i efikasnost primene kod dece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Stoga se primena rosuvastatina 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 poglavlje 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na godine.

#### **Doziranje kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom**

Kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom nije potrebno nikakvo podešavanje doze. Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <60 mL/min). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom. Upotreba rosuvastatina kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom je kontraindikovana u svim dozama (videti poglavlja 4.3 i 5.2).

#### **Doziranje kod pacijenata sa insuficijencijom 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 poglavlje 5.2). Kod ovih pacijenata potrebno je uraditi procenu bubrežne funkcije (videti poglavlje 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 poglavlje 4.3).

#### **Rasa**

Veća sistemska izloženost je primećena kod pripadnika azijskih naroda (videti poglavlja 4.3, 4.4 i 5.2). Preporučena početna doza je 5 mg za pacijente azijskog porekla. Doza od 40 mg je kontraindikovana kod ovih pacijenata.

#### **Genetski polimorfizam**

Određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti poglavlje 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 miopatiju**

Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata koji imaju predispozicije za razvoj miopatije (videti poglavlje 4.4). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijenata (videti poglavlje 4.3).

#### **Istovremena primena drugih lekova**

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rhabdmiolizu) 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 s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti poglavlja 4.4 i 4.5). Kad god je moguće treba 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 poglavlje 4.5).

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Rosuhol je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka, navedenih u odeljku 6.1
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući neobjašnjive i stalne poraste koncentracije transaminaza u serumu i svaki porast transaminaza u serumu koji prelazi trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti (ULN),

- kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (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 a koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

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

- umerena bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 60 mL/min),
- hipotiroidizam,
- postojanje lične ili porodične istorije naslednih mišićnih bolesti,
- ranija pojava mišićne toksičnosti pri primeni nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
- zloupotreba alkohola,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi,
- pacijenti azijskog porekla,
- istovremena primena fibrata.

(videti poglavlja 4.4, 4.5 i 5.2).

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Uticao na funkciju bubrega

Proteinurija, detektovana „dipstick“ metodom, 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 poglavlje 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 40 mg.

##### Uticao na skeletne mišiće

Prijavljen je uticao na skeletne mišiće, npr. mijalgija, 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 ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija se ne može isključiti, te treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova (videti poglavlje 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 potvrdi 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 sa oprezom kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolize. U ove faktore spadaju:

- bubrežna insuficijencija,
- hipotiroidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,
- prethodna istorija mišićne toksičnosti pri primeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
- zloupotreba alkohola,
- starosna dob preko 70 godina,

- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti poglavlje 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.

### ***Dok traje terapija***

Pacijente treba savetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su povezani sa malaksalošću ili groznicom. Kod ovih pacijenata treba izmeriti 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 započinjanje 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 imuno-posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim nivoima kreatin kinaze u serumu, koji se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uporedo sa drugom terapijom. Ipak, primećena je povećana incidenca miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrične 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 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti poglavlja 4.5 i 4.8).

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

### **Uticaj na funkciju jetre**

Kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin treba sa oprezom 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 tokom terapije. Ukoliko su vrednosti transaminaza u serumu više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti, treba prekinuti terapiju rosuvastatinom ili smanjiti dozu.

Incidenca prijavljenih ozbiljnih hepatičkih događaja u postmarketinškom periodu (koji se uglavnom manifestuju kao povišeni nivoi transaminaza jetre) je veća pri dozi od 40 mg.

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

### **Rasa**

Rezultati farmakokinetičkih studija su pokazali da je veća izloženost kod pripadnika azijskih naroda u poređenju sa pripadnicima bele rase (videti poglavlja 4.2, 4.3 i 5.2).

### **Inhibitori proteaze**

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavirovom, uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti korist od sniženja nivoa lipida primenom rosuvastatina kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje nivoa rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i tokom titriranja doze

rosuvastatina. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena upotreba sa inhibitorima proteaze (videti poglavlja 4.2 i 4.5).

#### Fusidinska kiselina

Rosuvastatin se ne sme primenjivati istovremeno sa sistemskim oblikom fusidinske kiseline, kao ni 7 dana nakon prestanka terapije sa fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata gde je primena fusidinske kiseline neophodna, treba prekinuti lečenje statinom za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize kod pacijenata koji su istovremeno uzimali statine i fusidinsku kiselinu (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) ( videti poglavlje 4.5). Pacijente treba savetovati da hitno zatraže savet lekara u slučaju pojave bilo kakvih simptoma slabosti mišića, bola ili osetljivosti.

Terapija statinima se može ponovo uvesti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline.

U posebnim okolnostima u kojima je potrebno produžiti sistemsku primenu fusidinske kiseline, na primer u terapiji teških infekcija, potrebu za istovremenu terapiju rosuvastatinom i fusidinskom kiselinom treba pojedinačno proceniti, od slučaja do slučaja, pod strogim nadzorom lekara.

#### Netolerancija na laktozu

Lek Rosuhol sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti koji boluju od retkog naslednog oboljenja intolerancije na galaktozu, sa nedostatkom Lapp laktaze ili glukožno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### Intersticijalna bolest pluća

Prijavljeni su retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća tokom primene nekih statina, posebno tokom dugotrajne terapije (videti poglavlje 4.8). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanjem opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ukoliko postoji sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

#### Dijabetes melitus

Dokazi ukazuju da statini kao klasa povećavaju nivo glukoze u krvi nekih pacijenata, koji imaju visoki rizik od nastanka dijabetesa u budućnosti, i mogu dovesti do takvog nivoa hiperglikemije da je potrebna odgovarajuća terapija. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba prekidati terapiju statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (preprandijalni nivo glukoze u krvi  $\geq 5,6$  -  $6,9$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim vodičima.

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

#### Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visina), telesne mase, BMI (indeks telesne mase) i sekundarnih karakteristika polne zrelosti po Tanner-u kod pedijatrijskih pacijenata između 6 i 17 godina koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na period od dve godine. Nakon 2 godine terapije tokom studije, nije primećen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polnu zrelost (videti poglavlje 5.1).

U kliničkoj studiji u kojoj su deca i adolescenti primali rosuvastatin tokom 52 nedelje, primećeno je da se češće javljaju povišene vrednosti CK (više od deset puta od gornje granice normalnih vrednosti) i simptomi u mišićima nakon vežbanja ili pojačane fizičke aktivnosti u poređenju sa rezultatima kliničkih studija kod odraslih (videti poglavlje 4.8).

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Efekti istovremeno primenjenih lekova na rosuvastatin

**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 koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (videti poglavlja 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu 1).

**Ciklosporin:** Tokom istovremene primene rosuvastatina i ciklosporina, primećeno je da su PIK vrednosti rosuvastatina u proseku 7 puta veće nego kod zdravih dobrovoljaca (videti Tabelu 1). Primena rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (videti poglavlje 4.3). Istovremena primena nije uticala na koncentracije ciklosporina u plazmi.

**Inhibitori proteaze:** Iako nije poznat tačan mehanizam interakcije, istovremena primena sa inhibitorima proteaze može značajno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremena primena 10 mg rosuvastatina i preparata koji sadrži kombinaciju dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kod zdravih dobrovoljaca, je dovedena u vezu sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK i sedmostrukim povećanjem vrednosti  $C_{max}$  rosuvastatina u stanju ravnoteže. Prema tome, istovremena primena rosuvastatina i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle pažljivog podešavanja doze rosuvastatina na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti poglavlje 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu 1).

**Gemfibrozil i ostali proizvodi za smanjenje vrednosti lipida:** Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila dovodi do dvostrukog porasta PIK i  $C_{max}$  vrednosti rosuvastatina (videti poglavlje 4.4).

Na osnovu podataka iz studija specifičnih interakcija, ne očekuje se značajna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom; ipak, može doći do farmakodinamičke interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozi korišćenoj za snižavanje vrednosti lipida ( $\geq 1$  g dnevno) povećavaju rizik od miopatije kada se primenjuju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zato što oni mogu da izazovu miopatiju kada se samostalno koriste. Doza od 40 mg rosuvastatina je kontraindikovana kod istovremene primene sa fibratima (videti poglavlja 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa dozom od 5 mg rosuvastatina.

**Ezetimib:** Istovremena primena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovodi do povećanja PIK-a rosuvastatina 1,2 puta kod osoba sa hiperholesterolemijom (videti Tabelu 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba, u smislu neželjenih dejstava (videti poglavlje 4.4).

**Antacidi:** Istovremena primena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum-hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50 %. Ovaj efekat je ublažen primenom antacida 2 sata nakon primene rosuvastatina. Klinički značaj ove interakcije nije proučavan.

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

**Fusidinska kiselina:** Rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička, farmakokinetička, ili obe) još uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je neophodna sistemaska primena fusidinske kiseline, treba prekinuti terapiju rosuvastatinom tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti poglavlje 4.4).

**Citohrom P450 enzimi:** Rezultati *in vitro* i *in vivo* studija pokazuju da rosuvastatin ne inhibira niti indukuje citohrom P450 izoenzime. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat za ove izoenzime. Nisu primećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitora CYP2A6 i CYP3A4).

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

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

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
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, jedna doza	3,1 puta↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, jedna 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↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije 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	↔
Rifampicin 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	20 % ↓
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 % relativne 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		

### **Efekti rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove**

**Antagonisti vitamina K:** Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titriranje doze rosuvastatina kod pacijenata koji istovremeno primaju 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 vrednosti INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrednosti INR.

**Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST):** Istovremena primena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodi do povećanja PIK vrednosti etinilestradiola i norgestrela za 26 % , odn. 34 %. Ovo povećanje vrednosti u plazmi treba uzeti u obzir pri izboru doze oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o pacijentima kod kojih su istovremeno primenjivani rosuvastatina i HST; stoga se ne može isključiti sličan efekat. Ipak, ova kombinacija je u velikoj meri korišćena kod žena u kliničkim studijama i dobro su je podnosile.

#### Drugi lekovi:

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

#### Pedijatrijska populacija:

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih. Step 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 određene kontraceptivne mere.

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 poglavlje 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom primene ovog leka, terapiju treba 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 farmakodinamičkih svojstava, može se smatrati da rosuvastatin ne utiče na ovu sposobnost. Tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama treba uzeti u obzir moguću pojavu vrtoglavice tokom terapije.

### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjeni događaji koji se javljaju usled primene rosuvastatina su uglavnom blagi i kratkotrajni. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, kod manje od 4 % pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin je prekinuta terapija zbog neželjenih događaja.

#### 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 i sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija je klasifikovana na sledeći način: Česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Veoma retka ( $< 1/10000$ ), Nije poznato (ne može se proceniti na osnovu postojećih podataka).

**Tabela 2. Neželjene reakcije na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva**

Sistem organa	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nije poznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija		

<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	Dijabets melitus <sup>1</sup>				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, Vrtoglavica			Polineuropatija Gubitak memorije	Periferna neuropatija, Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					Kašalj, Dispnea
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Konstipacija, Nauzeja, Abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Povišene vrednosti transaminaza	Žutica, Hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus, Osip, Urtikarija			<i>Stevens-Johnson sindrom</i>
<i>Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Mialgija		Miopatija (uključujući miozitis), Rabdomioliza	Artralgija	Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama  Imuno-posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija				Edem
<sup>1</sup> Učestalost će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, ITM $> 30\text{kg/m}^2$ , povišeni trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti).					

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, primećena je proteinurija, detektovana „dipstick“ metodom, pretežno tubularnog porekla. Promene vrednosti proteina u urinu od „nema“ ili „u tragovima“ do „++“ ili više, primećene su kod < 1 % pacijenata tokom terapije dozama od 10 mg i 20 mg, i kod oko 3 % pacijenata koji su primali dozu od 40 mg. Manji porast vrednosti od „nema“ ili „u tragovima“ do „+“, primećen 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, primećena je pojava hematurije, a podaci iz kliničkih studija pokazuju da je ova pojava retka.

**Uticaj na skeletno-mišićni sistem:** Uticaj na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko, rabdomioliza, sa ili bez akutne bubrežne insuficijencije, prijavljeni su kod pacijenata pri primeni svake doze rosuvastatina, posebno kod doza > 20mg. Porast koncentracije CK koji zavisi od doze, primećen 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 poglavlje 4.4).

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

Prijavljene su sledeće neželjene reakcije pri primeni nekih statina:

- Seksualna disfunkcija.
- Retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno usled dugotrajne terapije (videti poglavlje 4.4).

Stope prijavljivanja rabdomiolize, teških poremećaja bubrežne funkcije i teških poremećaja funkcije jetre (koji se uglavnom pokazuju putem povišenih vrednosti transaminaza jetre) su veće pri dozi od 40 mg.

**Pedijatrijska populacija:** U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno 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 poglavlje 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  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **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, „rate-limiting“ enzima koji konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje holesterola.

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

#### Farmakodinamska dejstva

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupni holesterol i trigliceride, a povećava HDL-holesterol. On takođe smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (videti Tabelu 3). Rosuvastatin takođe smanjuje koeficijente LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i ne-HDL-C/HDL-C kao 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-C	Ukupan holesterol	HDL-C	TG	Ne-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 ili bez hipertrigliceridemije, nezavisno od rase, pola, starosti i kod posebnih grupa pacijanata kao što su 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), nivo LDL holesterola je smanjen 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, pokazalo se da rosuvastatin ima dodatnu efikasnost u sniženju triglicerida kada se primenjuje u kombinaciji sa fenofibratom i povećanju vrednosti HDL holesterola kada se primenjuje u kombinaciji sa niacinom (videti poglavlje 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebom 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 (detektovanom na osnovu debljine karotidne intima medije (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 poverenja - 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 poglavlje 4.2).

U studiji Opravdanost primene statina u primarnoj prevenciji: intervenciona studija procene rosuvastatina (JUPITER), vršena je procena uticaja rosuvastatina na pojavu većih aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja kod 17.802 muškaraca ( $\geq 50$  godina) i žena ( $\geq 60$  godina).

Ispitanici su randomizovani 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 je bila 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  $\geq 5\%$  (predviđenom da obuhvati pacijente iznad 65 godina), nije došlo 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 je bila 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 muškaraca i 77 žena), otvorenom, fazom sa titracijom doze rosuvastatina, pacijenti starosti 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 između 10-13 godina starosti 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.

Nivo LDL holesterola je snižen za 38,3 % pri dozi od 5 mg rosuvastatina, za 44,6 % pri dozi od 10 mg i za 50 % pri dozi od 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa snižavanjem od 0.7 % kod placeba.

Na kraju 40-nedeljnog, otvorenog titriranja doze do postizanja ciljnih vrednosti, do maksimalnih 20 mg dnevno, 70 od 173 pacijenta (40.5 %) je postiglo ciljne vrednosti LDL holesterola <2.8 mmol/L.

Nakon 52 nedelje terapije tokom studije, nije primećen uticaj na rast, telesnu masu, ITM ili polnu zrelost (videti poglavlje 4.4). Ovo ispitivanje (n=176) nije pogodno za poređenje retkih neželjenih reakcija na lek.

Rosuvastatin je ispitivan i u dvogodišnjem, otvorenom ispitivanju titriranja do ciljnih vrednosti, kod 198 dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom starosti između 6 i 17 godina (88 dečaka i 110 devojčica, stadijum po Tanner-u < II-V). Početna doza za sve pacijente bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Kod pacijenata starosti između 6 i 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a kod pacijenata starosti između 10 i 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Posle 24 meseca terapije rosuvastatinom, srednja vrednost smanjenja LDL holesterola od početne vrednosti, izražena u procentima, izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosila je -43 % (početna vrednost: 236 mg/dL, 24. mesec: 133 mg/dL). Za svaku starosnu grupu, srednja vrednost smanjenja LDL holesterola od početne vrednosti, izražena u procentima, izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosila je: -43 % u starosnoj grupi od 6 do < 10 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL), -45 % u starosnoj grupi od 10 do < 14 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL) i -35 % u starosnoj grupi od 14 do < 18 godina (početna vrednost: 241 mg/dL, 24. mesec: 153 mg/dL).

Primenom 5 mg, 10 mg i 20 mg rosuvastatina postignute su statistički značajne srednje vrednosti promene u odnosu na početnu vrednost za sledeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL holesterol, ukupni holesterol, ne-HDL holesterol, odnos LDL i HDL holesterola, odnos ukupnog i HDL holesterola, odnos triglicerida i HDL holesterola, odnos ne-HDL i HDL holesterola, ApoB, odnos ApoB i ApoA-1. Sve ove promene su ukazale na poboljšanje lipidnih odgovora i održale su se tokom 2 godine.

Nakon 24 meseca terapije nisu primećeni uticaji na rast, telesnu težinu, ITM ili polno sazrevanje (videti poglavlje 4.4).

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu dostavljanja rezultata studija sa rosuvastatinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji homozigotne porodične hiperholesterolemije, primarne kombinovane (mešane) dislipidemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (videti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

**Resorpcija:** Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi se postižu oko 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost 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 134 L. Oko 90 % rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, posebno za albumin.

**Biotransformacija:** Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (oko 10 %). Rezultati *in vitro* studija metabolizma u kojima su korišćeni humani hepatociti, pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam preko citohroma P450. CYP2C9 je glavni uključeni izoenzim, 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 inhibicije cirkulišuće 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 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Geometrijska sredina plazma klirensa je oko 50 L/sat (koeficijent varijacije 21.7 %). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosuvastatina uključuje membranski transport OATP holesterola. Ovaj transport je važan u hepatičkoj 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 značaj 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 pripadnika azijskih naroda (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u odnosu na pripadnike bele rase; kod azijskih Indijaca su srednje vrednosti PIK i  $C_{max}$  veće oko 1.3 puta. Farmakokinetičke analize populacije nisu pokazale klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i afro-američke rase.

**Insuficijencija bubrega:** U jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja 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 ( $CL_{KR} < 30$  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 stanju ravnoteže kod pacijenata koji su podvrgnuti hemodijalizi, su bile oko 50 % veće u odnosu na zdrave dobrovoljce.

**Insuficijencija jetre:** U jednoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa različitim stepenima oštećenja jetre, nije se javila veća izloženost rosuvastatinu kod pacijanata sa *Child-Pugh* skorom 7 i manje. 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 genetskim polimorfizmom SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženošću rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije 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 rosuvastatina (u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom od 10 do 17 ili od 6 do 17 godina starosti (ukupno 214 pacijenata) su pokazale da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata slična ili manja od izloženosti kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidljiva u pogledu doze i vremena tokom dvogodišnjeg perioda.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna (tip 102);

Laktoza, monohidrat;

Krosповidon (Tip A);

Magnezijum-stearat;

Film omotač tablete:

Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza (E 464);

Titan-dioksid (E 171);

Triacetin (E 1518);

Quinoline yellow aluminijum lake (E104).

### 6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### 6.3. Rok upotrebe

4 godine

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svetlosti.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje Rosuhol, film tableta, 5 mg je blister PA/Al/PVC/Al sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje Rosuhol, film tableta, 10 mg je blister PA/Al/PVC/Al sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje Rosuhol, film tableta, 20 mg je blister PA/Al/PVC/Al sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 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**

PHARMASWISS D.O.O. BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd, Republika Srbija

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

Broj poslednjih dozvola:

Rosuhol, film tableta, 30 x 5 mg: 515-01-02478-16-001

Rosuhol, film tableta, 30 x 10 mg: 515-01-02479-16-001

Rosuhol, film tableta, 30 x 20 mg: 515-01-02480-16-001

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

Datum prvih dozvola:

Rosuhol, film tableta, 30 x 5mg: 16.09.2011.

Rosuhol, film tableta, 30 x 10 mg: 16.09.2011.

Rosuhol, film tableta, 30 x 20 mg: 16.09.2011.

Datum poslednjih dozvola:

Rosuhol, film tableta, 30 x 5mg: 14.12.2016.

Rosuhol, film tableta, 30 x 10mg: 14.12.2016.

Rosuhol, film tableta, 30 x 20mg: 14.12.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2016.