SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dismigras, 5 mg, film tablete
Dismigras, 10 mg, film tablete
Dismigras, 20 mg, film tablete
Dismigras, 40 mg, film tablete

INN: rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dismigras, 5 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 1,26 mg laktoze, monohidrata.

Dismigras, 10 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 1,26 mg laktoze, monohidrata.

Dismigras, 20 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 2,52 mg laktoze, monohidrata.

Dismigras, 40 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Jedna film tableta sadrži 2,52 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Dismigras, 5 mg, film tablete:
Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika 7 mm i debljine 4 mm (približno), sa utisnutom oznakom „R5” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Dismigras, 10 mg, film tablete:
Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika 7 mm i debljine 4 mm (približno), sa utisnutom oznakom „R10” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Dismigras, 20 mg, film tablete:
Bele do skoro bele, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika približno 9 mm i debljine 5 mm, sa utisnutom oznakom „R20” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Dismigras, 40 mg, film tablete:
Bele do skoro bele, bikonveksne film tablete ovalnog oblika, dužine oko 12 mm, širine 7 mm i debljine 5 mm (približno), sa utisnutom oznakom „R” na jednoj strani i „40” na drugoj strani.

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 adekvatan odgovor.

Odrasli, adolescenti i deca uzrasta od 6 godina i starija sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje koncentracije lipida (npr. afereza LDL) ili ukoliko takve terapije nisu odgovarajuće.

Prevencija kardiovaskularnih događaja

Prevencija 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 smanjivanje koncentracije holesterola koju treba nastaviti i tokom terapije. Ovu dozu treba individualno prilagoditi prema ciljevima terapije i odgovoru pacijenta, u skladu sa aktuelnim opšte prihvaćenim smernicama za terapiju.

Rosuvastatin tablete se mogu uzeti u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.

Terapija hiperholesterolemije
Preporučena početna doza je 5 mg ili 10 mg jednom dnevno, uzima se oralnim putem kod pacijenata koji ranije nisu primali statine i kod onih koji prelaze sa terapije drugim inhibitorima HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze, treba uzeti u obzir individualnu koncentraciju holesterola kod pacijenta, kao i buduće kardiovaskularne rizike i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (videti u nastavku).
Ukoliko je potrebno prilagođavanje doze do sledećeg doznog nivoa, može da se izvrši posle 4 nedelje od započinjanja terapije (videti odeljak 5.1).
S obzirom na povećanu stopu prijavljivanja neželjenih reakcija pri uzimanju doze od 40 mg u odnosu na manje doze (videti odeljak 4.8), konačnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata koji imaju tešku hiperholesterolemiju sa velikim 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 uvodi terapija dozom od 40 mg.

Prevencija kardiovaskularnih događaja
U studiji smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja, primenjivana 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 (< II - V stadijum po *Tanner*-u)

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

- Kod dece uzrasta od 6 do 9 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajeni opseg doze je od 5 do 10 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem.
  Bezbednost i efikasnost doza većih od 10 mg kod ove populacije nisu ispitane.
- Kod dece uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajeni opseg doze je 5 do 20 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Bezbednost i efikasnost doze veće od 20 mg kod ove populacije nisu ispitane.

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

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Kod dece uzrasta od 6 do 17 godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, preporučena maksimalna doza je 20 mg jednom dnevno.

Preporučuje se početna doza od 5 do 10 mg jednom dnevno, zavisno od životnog doba, telesne mase i prethodne primene statina. Titraciju doze do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno treba sprovesti u skladu sa individualnim odgovorom i toleranciji leka kod pedijatrijskih pacijenata, prema preporukama za terapiju pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.4). Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za smanjenje koncentracije holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

Iskustva sa propisivanjem doza različitim od 20 mg u ovoj populaciji su ograničena.

Pojedinačna doza od 40 mg nije pogodna za primenu kod pedijatrijskih pacijenata.

Deca mlađa od 6 godina
Bezbednost i efikasnost primene kod dece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Zbog toga se primena rosuvastatina ne preporučuje za upotrebu 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). Nisu potrebna druga prilagođavanja doze u odnosu na godine pacijenta.

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

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre
Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa skorom *Child-Pugh* 7 ili manjim. Međutim, povećana sistemska izloženost je zabeležena kod pacijenata sa skorom *Child-Pugh* 8 i 9 (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata se mora proceniti i funkcija bubrega (videti odeljak 4.4). Nema iskustava sa pacijentima koji imaju skor *Child-Pugh* 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 5 mg za pacijente azijskog porekla. Kod ovih pacijenata, doza od 40 mg je kontraindikovana.

Genetski polimorfizam
Pokazano je da su genotipovi SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA povezani sa povećanjem izloženosti rosuvastatinu. Za pacijente za koje je poznato da imaju genotip c.521CC ili c.421AA, preporučuje se polovina uobičajeno preporučene doze i maksimalna doza od 20 mg rosuvastatina jednom dnevno (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije
Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata koji imaju predispozicije za razvoj miopatije (videti odeljak 4.4). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijanata (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 uzima 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, 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 neophodna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindikovan:
- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre, uključujući i neobjašnjivo, perzistentno povećanje vrednosti transaminaza u serumu kao i svako povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje prevazilazi 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 uzimaju kombinaciju sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira (videti odeljak 4.5)
- kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ciklosporin.

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

- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidizam,
- postojanje lične ili porodične istorije naslednih mišićnih oboljenja,
- prethodna istorija mišićne toksičnosti pri uzimanju drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
- zloupotreba alkohola,
- situacije kada može da dođe do povećanja koncentracije leka u plazmi,
- pacijenti azijskog porekla,
- istovremena upotreba fibrata (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uticaji na funkciju bubrega
Proteinurija, otkrivena test (indikatorskom) trakom, pretežno tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata koji su uzimali 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, incidenca prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija

povezanih sa renalnim sistemom je veća pri uzimanju doze od 40 mg. Potrebno je razmotriti procenu funkcije bubrega tokom rutinskog praćenja pacijenata koji su na terapiji rosuvastatinom u dozi od 40 mg.

Uticaji na skeletne mišiće

Prijavljeni su uticaji na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija i retko rabdomioliza, kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin u svim dozama, naročito u dozama većim od 20 mg. Prijavljeni su veoma retki slučajevi rabdomiolize pri primeni ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamska interakcija se ne može isključiti (videti odeljak 4.5), zbog čega treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova. Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Merenje vrednosti kreatin kinaze (engl. *creatine kinase*, 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. Ukoliko su vrednosti CK značajno povećane na početku terapije (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) ovaj parametar treba proveriti posle 5-7 dana da bi se potvrdili rezultati. Ukoliko se potvrdi da su vrednosti CK veće od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti, terapiju ne treba ni započinjati.

Pre terapije

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

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotireoidizam,
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja,
- mišićna toksičnost pri primeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata u anamnezi,
- zloupotreba alkohola,
- pacijenti starijeg životnog doba preko 70 godina,
- situacije u kojima može da dođe do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2),
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ukoliko su koncentracije CK u serumu značajno povećane pre uvođenja terapije (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) onda terapiju ne treba započinjati.

Tokom terapije

Pacijente treba savetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ukoliko su povezani sa malaksalošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba kontrolisati vrednosti CK. Terapiju treba prekinuti ako su vrednosti CK značajno povećane (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili ukoliko dođe do pojave jakih i neprijatnih mišićnih simptoma (čak i ako su vrednosti CK povećane manje od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti)). Ukoliko se simptomi povuku i vrednosti CK vrate na normalu, može se razmotriti ponovno započinjanje terapije rosuvastatina ili drugim alternativnim inhibitorom HMG-CoA reduktaze, primenom najmanjih doza i uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje vrednosti CK kod pacijenata bez simptoma nije neophodno. Zabeleženi su veoma retki izveštaji o imunski-posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (engl. *immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U nekoliko slučajeva, prijavljeno je da statini mogu izazvati *de novo* ili pogoršati već postojeću mijasteniju gravis ili okularnu mijasteniju (videti odeljak 4.8). Primenu rosuvastatin treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugi statin (ponovno) primenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su uzimali rosuvastatin uporedo sa drugom pratećom terapijom. Ipak, zabeležena je povećana incidenca miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su uzimali 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 kada se uzima istovremeno sa nekim od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Prema tome, ne preporučuje istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila. Korist od dodatnog smanjenja koncentracije lipida pri kombinovanoj primeni rosuvastatina sa fibratima ili niacinom treba pažljivo proceniti u odnosu na potencijalne rizike pri primeni takve kombinacije. Doza od 40 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Rosuvastatin ne sme da se uzima istovremeno sa formulacijama fusidinske kiseline za sistemsku primenu ili u roku od 7 dana od prestanka terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke smrtne slučajeve) kod pacijenata koji su primali fusidinsku kiselinu i statine u kombinaciji (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko primete bilo koji simptom mišićne slabosti, bol ili napetost u mišićima. Terapija statinima se može ponovo uvesti sedam dana nakon primene poslednje doze fusidinske kiseline. U posebnim okolnostima kada je produžena sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, npr. u terapiji teških infekcija, potrebu za istovremenom primenom rosuvastatina i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i pod strogim lekarskim nadzorom.

Rosuvastatin ne treba primenjivati kod pacijenata sa akutnim, ozbiljnim stanjima koja ukazuju na miopatiju ili koji imaju predispozicije za razvoj insuficijencije bubrega usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški poremećaji metabolizma, endokrinog sistema i poremećaji elektrolita; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Teške neželjene reakcije na koži
Teške neželjene reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* DRESS), koje mogu biti opasne po život ili sa smrtnim ishodom, prijavljene su tokom terapije rosuvastatinom. U vreme propisivanja, pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima teških reakcija na koži i treba ih pažljivo pratiti. Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ovu reakciju, sa uzimanjem leka Dismigras treba odmah prekinuti i razmotriti uzimanje druge terapije.
Ukoliko se prilikom upotrebe leka Dismigras kod pacijenta pojavi ozbiljna reakcija na koži kao što je SJS ili DRESS, terapija lekom Dismigras se ne sme ni u jednom trenutku ponovo započeti.

Uticaj na funkciju jetre
Kao i sve druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin treba uz oprez primenjivati kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju oboljenja jetre u istoriji bolesti.

Preporučuje se provera funkcije jetre pre započinjanja terapije i 3 meseca nakon započinjanja terapije. Ukoliko su vrednosti transaminaza u serumu veće od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti, primenu rosuvastatina treba prekinuti ili smanjiti dozu. Incidenca prijavljenih ozbiljnih hepatičkih događaja (koji se uglavnom sastoje od povećanih vrednosti transaminaza jetre) u postmarketinškom periodu veća je 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 ritonavirom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od smanjenja koncentracije lipida primenom rosuvastatina kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i tokom titriranja doze rosuvastatina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo prilagođena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim 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-povećana telesna temperatura). Ukoliko postoji sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini kao klasa lekova mogu povećati koncentraciju glukoze u krvi kod nekih pacijenata sa rizikom za razvoj dijabetesa u budućnosti, a mogu dovesti i do hiperglikemije tako 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 (koncentracija glukoze natašte 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim vodičima.

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

Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visina), telesne mase, indeksa telesne mase (engl. *body mass index*, BMI) i sekundarnih karakteristika polne zrelosti prema *Tarner* skali kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na period od dve godine. Nakon dvogodišnjeg ispitivanja, nije uočen uticaj na rast, telesnu masu, indeks telesne mase (BMI) ili polnu zrelost (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju u kome su deca i adolescenati uzimali rosuvastatin u periodu od 52 nedelje, primećeno je da se češće javljaju povećane 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 odeljak 4.8).

Pomoćne supstance

Lek Dismigras sadrži laktozu, monohidrat. 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

Uticaj 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 koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od nastanka miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 -Tabela 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatina i ciklosporina, vrednosti AUC 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). Istovremena primena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremena primena inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremena primena rosuvastatina u dozi od 10 mg i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti AUC rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. 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 - Tabela 1).

Gemfibrozil i drugi lekovi za smanjenje koncentracije lipida: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila, dovodila je do dvostrukog povećanja vrednosti C_{max} i AUC rosuvastatina (videti odeljak 4.4).

Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja 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) kojima se smanjuje koncentracija lipida (≥ 1g/dan) povećavaju rizik od nastanka miopatije kada se uzimaju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se uzimaju kao monoterapija. Kontraindikovana je primena doze rosuvastatina od 40 mg istovremeno sa fibratima (videti odeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti dozom od 5 mg.

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

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum-hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za približno 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid uzima 2 sata nakon uzimanja primene rosuvastatina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je do smanjenja vrednosti AUC za 20% i smanjenja vrednosti C_{max} rosuvastatina za 30%. Ova interakcija može da bude izazvana povećanim motilitetom creva do koje dovodi eritromicin.

Tikagrelor: Pokazano je da tikagrelor povećava vrednost AUC rosuvastatina za 2,3 puta, što može dovesti do povećanog rizika od pojave miopatije. Trebalo bi uzeti u obzir koristi od prevencije značajnih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja upotrebom rosuvastatina i rizike povezane sa povećanim koncentracijama rosuvastatina u plazmi.

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

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu 1): U situacijama kada je neophodno uzeti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (vrednosti AUC) dva i više puta treba započeti lečenje dozom od 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 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).

Ukoliko se primeti da lek povećava vrednost AUC-a rosuvastatina manje od 2 puta, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan ako se doza rosuvastatina povećava iznad 20 mg.

Tabela 1: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (vrednosti AUC; po opadajućoj vrednosti) iz objavljenih kliničkih studija

Dvostruko ili veće od dvostrukog povećanja vrednosti AUC rosuvastatina

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	**Režim doziranja rosuvastina**	**Promena vrednosti AUC* rosuvastatina**
Sobosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom	10 mg pojedinačna doza	7,4 puta↑

dnevno 15 dana		
Ciklosporin 75 mg dva puta dnevno do 200 mg dva puta dnevno, 6 meseci	10 mg jednom dnevno, 10 dana	7,1 puta↑
Darolutamid 600 mg, dva puta dnevno, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5,2 puta↑
Belumosudil 200 mg, jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza, u dva odvojena dana	4,6 puta↑
Regorafenib 160 mg, jednom dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta↑
Enasidenib 100 mg, jednom dnevno, 28 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,4 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Roksadustat 200 mg, četiri puta dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,9 puta↑
Momelotinib 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Velpatasvir 100 mg jednom dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg /Ritonavir 100 mg jednom dnevno /dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5 puta↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jednom dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	5 mg jednom dnevno, 7 dana	2,2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2,1 puta↑
Kapmatinib 400 mg, dva puta dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,1 puta↑
Tafamidis 61 mg dva puta dnevno od 1 do 2 dana, nakon čega je usledila primena jednom dnevno od 3 do 9 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,0 puta↑
Fostamatinib 100 mg dva puta dnevno	20 mg, pojedinačna doza	2,0 puta↑
Febuksostat 120 mg jednom dnevno	10 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Manje od dvostrukog povećanja vrednosti AUC-a rosuvastatina		
Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	**Režim doziranja rosuvastatina**	**Promene u vrednosti AUC* rosuvastatina**
Eltrombopag 75 mg jednom dnevno,	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta↑

5 dana		
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, 7 dana	1,5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, dva puta dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg, dva puta dnevno	Nije primenjivo	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑ **
Ezetimib 10 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 14 dana	1,2 puta↑ **
Smanjenje vrednosti AUC-a rosuvastatina		
Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	**Režim doziranja rosuvastatina**	**Promene u vrednosti AUC* rosuvastatina**
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 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.
AUC- površina ispod krive

Sledeći lekovi/kombinacije lekova nemaju klinički značajni uticaj na vrednost AUC rosuvastatina pri zajedničkoj primeni:
Aleglitazar u dozi od 0,3 mg 7 dana; Fenofibrat u dozi od 67 mg 7 dana tri puta dnevno; Flukonazol u dozi od 200 mg jednom dnevno 11 dana; Fosamprenavir u dozi od 700 mg/ritonavir 100 mg, dva puta dnevno, 8 dana; Ketokonazol u dozi od 200 mg dva puta dnevno, 7 dana; Rifampicin u dozi od 450 mg jednom dnevno, 7 dana; Silymarin u dozi od 140 mg tri puta dnevno, 5 dana.

Uticaj 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 i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulans) može da dovede do povećanja internacionalnog normalizovanog koeficijenta (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Prekid 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 dovodila je do povećanja vrednosti AUC etinilestradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba imati na umu kada se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanike koji istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Međutim, ova kombinacija je bila intenzivno korišćena u kliničkim ispitivanjima i podnošljivost je bila dobra.

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

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcija rosuvastatina i fusidinske kiseline. Istovremena upotreba statina i fusidinske kiseline u formulaciji za sistemsku primenu može povećati rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu. Mehanizam ove interakcije još uvek nije poznat (bilo da je farmakodinamski ili farmakokinetički ili obuhvata oba). Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ukoliko je sistemska terapija fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju rosuvastatinom treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom (videti takođe odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija:
Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih. Stepen interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Rosuvastatin se ne preporučuje za upotrebu kod trudnica. Upotrebu rosuvastatina treba prekinuti čim se utvrdi trudnoća. Međutim, treba uzeti u obzir trenutnu terapijsku potrebu i individualnu korist-rizik kod pacijenata sa veoma visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.
Objavljeni podaci o upotrebi statina kod trudnica nisu identifikovali rizik od velikih urođenih malformacija povezanih sa lekom. Međutim, zbog mehanizma delovanja rosuvastatina, postoji potencijalni rizik od neželjenih reakcija kod fetusa. Raspoloživi podaci su nedovoljni za procenu rizika od pobačaja.

Dojenje
Dojenje se ne preporučuje tokom terapije rosuvastatinom. Ograničeni podaci iz objavljenih izveštaja ukazuju da je rosuvastatin prisutan u majčinom mleku. Zbog mehanizma delovanja rosuvastatina, postoji potencijalni rizik od neželjenih reakcija kod odojčeta. Takođe, nema dostupnih podataka o efektima leka na odojče ili o efektima leka na produkciju mleka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu farmakodinamskih svojstava, malo je verovatno da rosuvastatin utiče na ove sposobnosti. Tokom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da tokom terapije može doći do pojave vrtoglavice.

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 postmarketinškog iskustva, naredna tabela daje pregled profila neželjenih reakcija rosuvastatina. Navedene neželjene reakcije klasifikovane su na osnovu učestalosti i klase sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija klasifikovana je na sledeći način: često (≥1/100 do <1/10); povremeno ≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10 000 do <1/1000); veoma retko (<1/10 000); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Klasa sistema organa	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Trombocitopenija		
Poremećaji imunskog sistema			Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
Endokrini poremećaji	Dijabetes melitus[1]				
Psihijatrijski					Depresija

poremećaji					
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja Vrtoglavica			Polineuropatija Gubitak memorije	Periferna neuropatija Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more) Mijastenija gravis
Poremećaji oka					Okularna mijastenija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					Kašalj Dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija Mučnina Bol u abdomenu		Pankreatitis		Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji			Povećane vrednosti transaminaza	Žutica Hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus Osip Urtikarija			*Stevens-Johnson*-ov sindrom Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) Lihenoidna reakcija na lek
Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mijalgija		Miopatija (uključujući miozitis) Rabdomioliza Sindrom sličan lupusu Ruptura mišića	Artralgija	Poremećaji tetiva, ponekad komplikovani rupturama Imunski-posredovana nekrotizirajuća miopatija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Ginekomastija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija				Edem

[1] Učestalost će zavisiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (koncentracija glukoze u krvi pre obroka ≥5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija u istoriji bolesti).

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih reakcija na lek zavisi od doze.

Uticaji na funkciju bubrega: kod pacijenata koji su uzimali rosuvastatin, zabeležena je proteinurija, detektovana test trakom, pretežno tubularnog porekla. Promene vrednosti proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“, sve do „++“ ili više, zabeležene su kod <1% pacijenata tokom terapije

dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“ do „+“ zabeležen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili potpuno spontano nestaje sa nastavkom terapije. Podaci iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva ne ukazuju na povezanost između proteinurije i akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega.

Kod pacijenata koji su uzimali rosuvastatin, zabeležena je pojava hematurije, a podaci iz kliničkih studija pokazuju da je stopa pojavljivanja mala.

Uticaj na skeletne mišiće: Uticaj na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko rabdomioliza sa akutnom insuficijencijom bubrega ili bez nje, zabeleženi su kod pacijenata lečenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama koje su veće od 20 mg.

Dozno zavisno povećanje vrednosti krteatin kinaze (CK) zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin. Većina ovih slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ukoliko su vrednosti CK povećane (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

Meta-analiza Saradnje istraživača tretmana holesterola (CTT) iz 2022. godine procenila je 19 dvostruko slepih ispitivanja uzimanja statina u poređenju sa placebom (n=123 940) i četiri dvostruko slepa ispitivanja intenzivnijeg u odnosu na manje intenzivan režim terapije statinima (n=30 724).
Meta-analiza je pokazala da terapija statinima uzrokuje blago relativno povećanje (3%) u broju prvih prijava blagih bolova u mišićima ili slabosti, uglavnom u prvih godinu dana lečenja. Meta-analiza je takođe pokazala da su simptomi prve epizode bolova u mišićima ili slabosti češći kod intenzivnijih režima statina u poređenju sa umerenim/manje intenzivnim režimima statina. Većina (> 90%) svih prijava pojave mišićnih simptoma kod učesnika kojima je dodeljena terapija statinima nije bila uzrokovana statinima.

Uticaj na funkciju jetre: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze povećanje vrednosti transaminaza u zavisnosti od doze, zabeležen je kod malog broja pacijenata koji su uzimali 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 dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju povećanjem vrednosti transaminaza jetre) veća je pri primeni doze od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se povećanje koncentracije kreatin kinaze (CK) (više od deset puta od gornje granice normalnih vrednosti) i simptomi u mišićima nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih (videti odeljak 4.4). U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata je bio 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoji specifična terapija u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i ukoliko je potrebno uvesti i druge suportivne mere. Treba pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Malo je verovatno da hemodijaliza može biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: sredstva koja smanjuju vrednosti lipida u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC šifra: C10AA07

Mehanizam dejstva
Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzim koji ograničava brzinu kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor holesterola. Primarno mesto dejstva rosuvastatina je jetra, ciljni organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija i povećava preuzimanje i katabolizam LDL i inhibira hepatičku sintezu VLDL, smanjujući na taj način ukupni broj čestica VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamska dejstva
Rosuvastatin smanjuje vrednosti povećanog LDL holesterola (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*, LDL-C), ukupnog holesterola (ukupni -C i triglicerida TG), a povećava vrednosti HDL holesterola (engl. *High Density Lipoprotein-Cholesterol*, HDL-C). Rosuvastatin takođe smanjuje vrednosti apolipoproteina B (ApoB), *non*-HDL holesterola (engl. *Non-high-density lipoprotein cholesterol, non*-HDL-C), VLDL holesterola (VDL-C), VLDL triglicerida i povećava vrednosti apolipoproteina (ApoA-I) (videti Tabelu 3).
Rosuvastatin takođe smanjuje i odnos LDL-holesterol/HDL-holesterol, ukupni holesterol/HDL-holesterol i non-HDL holesterol/HDL holesterol i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Odgovor na terapiju 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	*non*-HDL-holesterol	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

Terapijsko dejstvo se postiže tokom prve nedelje od započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora se postiže posle 2 nedelje. Maksimalni 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 uzrasta u posebnim populacijama 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 smernicama Evropskog udruženja za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society*, EAS; 1998) u lečenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (sa srednjom početnom vrednošću LDL-holesterola otprilike 4,8 mmol/l); otprilike 80% pacijenata koji su uzimali dozu od 10 mg je postiglo EAS ciljne vrednosti za LDL-holesterol (< 3 mmol/l).

U jednoj obimnoj studiji sa dizajnom ubrzanog titriranja doze, 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dobijali su rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg. Sve doze su imale povoljan efekat na lipidne parametre i ostvareni su terapijski ciljevi. Nakon titracije do dnevne doze od 40 mg (12 nedelja terapije), koncentracija LDL-C je smanjen za 53%. Trideset tri procenata (33%) pacijenata je dostiglo vrednosti iz smernica EAS za LDL-C (<3 mmol/l).

U jednom otvorenom ispitivanju sa dizajnom ubrzanog titriranja doze, kod 42 pacijenta (uključujući 8 pedijatrijskih pacijenata) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom procenjen je odgovor na primenu rosuvastatina u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj populaciji ispitanika, srednje smanjenje vrednosti LDL-C je iznosilo 22%.

U kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, pokazano je da rosuvastatin ima dodatno aktivno dejstvo na smanjenje vrednosti triglicerida kada se uzima u kombinaciji sa fenofibratom, kao i na povećanje koncentracije HDL-C kada se koristi u kombinaciji sa niacinom (videti odeljak 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji (engl. "*multi-centre, double-blind, placebo-controlled clinical study*–METEOR), 984 pacijenta životnog doba između 45 i 70 godina, i sa malim rizikom od koronarne bolesti srca (koja se definiše kao *Framinghamski* rizik <10% tokom perioda od 10 godina), sa srednjom vrednošću LDL-C od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), ali sa subkliničkom aterosklerozom (koja se definiše kao zadebljanje *intima-media* karotidnih arterija; engl. *Carotid Intima Media Thickness*/CIMT) su randomizovani u grupu da uzimaju rosuvastatin u dozi od 40 mg jednom dnevno ili placebo tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije do maksimalne CIMT vrednosti (na 12 tačaka na karotidnoj arteriji) u poređenju sa placebom za -0,0145 mm/godišnje [interval pouzdanosti 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Promena u odnosu na početne vrednosti iznosila je -0,0014 mm/godišnje (-0,12%/godišnje (nije statistički značajno)) za rosuvastatin u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm/godišnje (1,12% /godišnje (p<0,0001)) za placebo. Nije pokazana direktna korelacija između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja. Populacija ispitanika obuhvaćena studijom METEOR je imala mali rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin u dozi od 40 mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo kod pacijenata 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 17 802 muškaraca (≥50 godina starosti) i žena (≥ 60 godina starosti).

Ispitanici u studiji su nasumično raspoređeni u placebo grupu (n=8901) ili u grupu koja je uzimala rosuvastatin u dozi od 20 mg jednom dnevno (n=8901) i praćeni su u proseku 2 godine.

Koncentracija LDL-holesterola je smanjena za 45% (p<0,001) u grupi koja je uzimala rosuvastatin u poređenju sa placebo grupom.

U *post-hoc* analizi podgrupe ispitanika sa velikim rizikom sa osnovnim *Framingham* skorom za rizik >20% (1558 ispitanika) postojalo je značajno smanjenje u kombinovanom parametru praćenja ishoda koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda (p=0,028) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika na 1000 pacijent-godina je bilo 8,8. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj visoko rizičnoj grupi (p=0,193). U *post-hoc* analizi podgrupe ispitanika sa velikim rizikom (ukupno 9302 ispitanika) sa osnovnim SCORE rizikom ≥ 5% (ekstrapolirano da bi se uključili učesnici stariji od 65 godina) ustanovljeno je značajno smanjenje u kombinovanom primarnom parametru efikasnosti koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda (p=0,0003) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika je bilo 5,1 na 1000 pacijent-godina. Ukupan mortalitet je ostao nepromenjen u ovoj grupi visokog rizika (p=0,076).

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su uzimali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su uzimali placebo prekinuli su upotrebu lekova u studiji zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prestanka terapije su: mialgija (0,3% rosuvastatin grupa, 0,2% placebo grupa), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin grupa, 0,02% placebo grupa) i osip (0,02% rosuvastatin grupa, 0,03% placebo grupa). Najčešće neželjene reakcije sa učestalošću pojavljivanja većom ili jednakom placebu bile su infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin grupa, 8,6% placebo grupa), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin grupa, 7,2% placebo grupa), bol u leđima (7,6% rosuvastatin grupa, 6,9% placebo grupa) i mialgija (7,6% rosuvastatin grupa, 6,6% placebo grupa).

Pedijatrijska populacija
U dvostruko-slepoj, randomizovanoj, 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 od 10 do17 godina (*Tanner* stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin u dozi od 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 holesterol je bila smanjena za 38,3% uzimanjem doze od 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem doze od 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem doze od 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 ciljanu koncentraciju LDL holesterola manju od 2,8 mmol/l.

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

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* stadijum <II-V). Početna doza za sve pacijente je bila 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, prosečno smanjenje metodom najmanjih kvadrata izraženo u procentima u odnosu na početne vrednosti za LDL holesterol je bilo -43% (početna vrednost: 236 mg/dl, posle 24 meseca: 133 mg/dl). Za svaku uzrasnu grupu, srednje procentno smanjenje LDL-holesterola u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, bilo je: -43% u uzrasnoj grupi 6 do < 10 godina (početna vrednost: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl), -45% u uzrasnoj grupi 10 do <14 godina (početna vrednost: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) i -35% u uzrasnoj grupi 14 do <18 godina (početna vrednost: 241 mg/dl, 24. mesec: 153 mg/dl).

Upotreba rosuvastatin u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg takođe je dovela do statistički značajnih prosečnih promena u odnosu na početne vrednosti sledećih sekundarnih varijabli koje se odnose na lipide i lipoproteine: HDL-C, TC, *non*-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, *non*-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Svaka od ovih promena bila je u pravcu poboljšanja lipidnih parametara i održala se tokom 2 godine.

Nakon 24 meseca nije bilo uticaja na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti odeljak 4.4).

Dejstvo rosuvastatina je ispitivano u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj, multicentričnoj studiji ukrštenog dizajna (engl. *cross-over*) u dozi od 20 mg jednom dnevno u poređenju sa placebom, kod 14 ispitanika dečijeg i adolescentnog uzrasta (od 6 do 17 godina) sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom.
Studija je uključivala aktivnu, 4 nedelje dugu uvodnu fazu tokom koje su pacijenti lečeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg i na redukovanom režimu ishrane, zatim fazu unakrsnog prelaska koja se sastojala od 6

nedeljnog perioda primene placeba i 12 nedelja dugu fazu održavanja tokom koje su svi pacijenti bili na terapiji rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Pacijenti koji su pri uključivanju u studiju bili lečeni ezetimibom ili su bili na terapiji aferezom nastavili su sa ovom terapijom tokom čitavog trajanja studije.

Statistički značajno (p=0,005) smanjenje vrednosti LDL-holesterola (22,3%; 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) je zabeleženo nakon 6 nedelja terapije rosuvastatinom u dozi od 20 mg u odnosu na placebo. Statistički značajna smanjenja ukupne koncentracije holesterola (20,1%, p=0,003), *non*-HDL-holesterola (22,9%, p=0,003) i ApoB (17,1%, p=0,024) su takođe registrovana. Takođe je zabeleženo smanjenje koncentracije TG, LDL-holesterola/HDL-holesterola, ukupnog holesterola/HDL-holesterola, non-HDL-holesterola/HDL-holesterola i ApoB/ApoA-1 nakon 6 nedelja terapije rosuvastatinom 20 mg u odnosu na placebo. Smanjenje vrednosti LDL-C nakon 6 nedelja lečenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodila primena placeba tokom 6 nedelja, održalo se tokom 12 nedelja kontinuiranog lečenja. Kod jednog pacijenta došlo je do dodatnog smanjenja vrednosti LDL-holesterola (8,0%), ukupnog holesterola (6,7%) i non-HDL-holesterola (7,4%) nakon 6 nedelja terapije nakon povećanja doze na 40 mg.

Tokom otvorenog, produženog dela ispitivanja, kod 9 pacijenata lečenih rosuvastatinom u dozi od 20 mg u trajanju do 90 nedelja, smanjenje koncentracije LDL-holesterola se održavalo u rasponu od -12,1% do -21,3%.

Kod 7 ispitanika (dece i adolescenata uzrasta od 8 do 17 godina) iz otvorene studije sa forsiranom titracijom koji su imali homozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju (videti u nastavku), procenat smanjenja koncentracije LDL-C (21,0%), ukupnog holesterola (19,2%) i *non*-HDL-C (21,0%) nakon 6 nedelja terapije u odnosu na početne vrednosti, primenom doze rosuvastatina od 20 mg je bilo konzistentno sa smanjenjem registrovanim u prethodno pomenutoj studiji kod dece i adolescenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

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 (videti odeljak 4.2 za informaciju o upotrebi u pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne upotrebe. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se u velikoj meri preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134l. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). Rezultati *in vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin sporo metališe putem citohroma P450. CYP2C9 je bio osnovni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su bili uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metabolit. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorske aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u nepromenjenom obliku u fecesu (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska srednja vrednost plazma klirensa iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetru uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon ponovljenih dnevnih doza.

Posebne populacije

Životna dob i pol*:* Nema klinički relevantnog uticaja životno doba ili pol na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična onoj kod odraslih pacijenata sa dislipidemijom (videti u nastavku „Pedijatrijska populacija“).

Rasa*:* Rezultati farmakokinetičkih studija pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrednosti AUC i C_{max} kod pacijenata azijskog porekla (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u poređenju sa ispitanicima bele rase; kod Indijaca azijskog porekla su srednje vrednosti AUC i C_{max} veće približno 1,3 puta. Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Insuficijencija bubrega*:* U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, pokazalo se da blago do umereno oboljenje bubrega nije imalo uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl<30 ml/min) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim ispitanicima. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su u proseku 50% veće nego kod zdravih ispitanika.

Insuficijencija jetre*:* U jednoj studiji koja je obuhvatala ispitanike sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 7 ili manjim. Međutim, kod dva pacijenta sa *Child-Pugh* skorom 8 odnosno 9 pokazali su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa pacijentima koji su imali manji *Child-Pugh* skor. Nije bilo iskustva sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor preko 9.

Genetski polimorfizam*:* Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP koje kodiraju geni SLCO1B1 (OATP1B1) i ABCG2 (BCRP). Određeni tipovi ovih gena, poput SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA, povezani su sa približno 1,6 puta većim izlaganjem rosuvastatinu vrednost (AUC) odnosno 2,4 puta većim izlaganjem, u poređenju sa genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Za pacijente za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma (SLCO1B1 c.521CC ili ABCG2 c.421AA), preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija*:* Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (primenjenim u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 do 17 godina odnosno 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) su pokazale da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata komparabilna ili manja nego kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidiva u odnosu na dozu i vreme tokom perioda od dve godine.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike za primenu kod ljudi. Nisu procenjivani specifični testovi uticaja na hERG. Neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih studija, ali su uočene na životinjama pri sličnoj izloženosti kao u kliničkim uslovima: u studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, primećene su histopatološke promene jetre, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina na miševima, pacovima i u nešto manjoj meri u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri primeni većih doza na majmunima i psima uočena je testikularna toksičnost. Reproduktivna toksičnost uočena na pacovima je praćena smanjenom veličinom i težinom otoka i smanjenim preživljavanjem mladunaca pri dozama toksičnim za majku i sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
celuloza, mikrokristalna (E460);
krospovidon (tip B);
skrob, preželatinizovani (kukuruzni);
meglumin;
manitol (E421);
magnezijum-stearat (E527).

Film (obloga) tablete - Opadry II 32K580000 White, sastava:
HPMC 2910/hipromeloza;
laktoza, monohidrat;
titan-dioksid (E171);
triacetin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 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 ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd-Palilula

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

Dismigras, 5 mg, film tablete: 000461275 2023
Dismigras, 10 mg, film tablete: 000461276 2023
Dismigras, 20 mg, film tablete: 000461277 2023
Dismigras, 40 mg, film tablete: 000461278 2023

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

Datum prve dozvole:
Dismigras, 5 mg, film tablete: 27.01.2026.
Dismigras, 10 mg, film tablete: 27.01.2026.
Dismigras, 20 mg, film tablete: 27.01.2026.
Dismigras, 40 mg, film tablete: 27.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.