

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Rosuvastatin Sandoz<sup>®</sup>, 10 mg, film tablete  
Rosuvastatin Sandoz<sup>®</sup>, 20 mg, film tablete

INN: rosuvastatin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Rosuvastatin Sandoz, 10 mg, film tablete*

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 52,92 mg laktoze, bezvodne.

*Rosuvastatin Sandoz, 20 mg, film tablete*

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 105,84 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Rosuvastatin Sandoz, 10 mg, film tablete*

Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete koje sa jedne strane imaju oznaku „RSV 10”.

*Rosuvastatin Sandoz, 20 mg, film tablete*

Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete koje sa jedne strane imaju oznaku „RSV 20”.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Lečenje hiperholesterolemije**

Kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 6 godina i starije sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa, uključujući porodičnu heterozigotnu hiperholesterolemiju) ili mešovitom dislipidemijom (tip IIb) kao dodatak dijeti, kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mere (npr. fizička aktivnost, smanjenje telesne mase) nije odgovarajući.

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

##### **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

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

## 4.2. Doziranje i način primene

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

Lek Rosuvastatin Sandoz se može primenjivati u bilo koje doba dana, bez obzira na obroke.

*\*Za početak doziranja sa 5 mg koristiti lek drugih proizvođača dostupnih na tržištu.*

### Lečenje hiperholesterolemmije

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

Zbog povećane stope prijavljivanja neželjenih reakcija pri primeni doze od 40 mg u poređenju sa ostalim dozama (videti odeljak 4.8), konačnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno kod onih sa porodičnom hiperholesterolemijom), koji svoj terapijski cilj ne postižu sa 20 mg, i kod kojih će se raditi rutinsko praćenje (videti odeljak 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 odeljak 5.1).

### Pedijatrijska populacija

Upotreba kod dece treba da bude pod nadzorom lekara specijaliste.

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

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

- kod dece uzrasta od 6 do 9 godina sa porodičnom heterozigotnom hiperholestrolelijom, uobičajeni raspon doza je od 5 do 10 mg oralno, jednom dnevno. Bezbednost i efikasnost doza većih od 10 mg nisu ispitivana u ovoj populaciji.
- kod dece uzrasta od 10 do 17 godina sa porodičnom heterozigotnom hiperholestrolelijom, uobičajeni raspon doza je od 5 do 20 mg oralno, jednom dnevno. Bezbednost i efikasnost doza većih od 20 mg nije ispitana u ovoj populaciji.

Titriranje doze se vrši na osnovu pojedinačnog odgovora i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata, kao što je preporučeno za primenu u pedijatriji (videti odeljak 4.4). Deca i adolescenti treba da se podvrgnu standardnoj dijeti za smanjivanje nivoa holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

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

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

#### Deca mlađa od 6 godina

Bezbednost i efikasnost primene leka kod dece mlađe od 6 godina nisu ispitani. U skladu sa tim, primena leka Rosuvastatin Sandoz se 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). Nije potrebno prilagođavanje doze u odnosu na godine pacijenta.

### **Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega**

Nije potrebno prilagođavanje doze 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. Primena rosuvastatina u svim dozama je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 5.2).

### **Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre**

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

### **Rasa**

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

### **Genetski polimorfizam**

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

### *Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije*

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

### *Istovremena primena drugih lekova*

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se rosuvastatin daje u kombinaciji sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usled interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije rosuvastatinom. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa rosuvastatinom neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Rosuvastatin Sandoz 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 neobjašnjive i stalne poraste vrednosti transaminaza u serumu i svaki porast vrednosti transaminaza u serumu koji prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN),
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min),
- kod pacijenata sa miopatijom,
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin,
- tokom perioda trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

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

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

(videti odeljke 4.4, 4.5. i 5.2)

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

##### Uticao na funkciju bubrega

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

##### Uticao na skeletne mišiće

Prijavljen je uticaj na skeletne mišiće npr. mialgija, miopatija i, retko, rabdomioliza su prijavljeni 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. Farmakokinetička interakcija se ne može isključiti, te treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova (videti odeljak 4.5).

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

##### *Određivanje vrednosti kreatin kinaze*

Određivanje vrednosti kreatin kinaze (CK) se ne preporučuje nakon naporene 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. Ti faktori su:

- oslabljena funkcija bubrega
- hipotireoidizam
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja
- anamneza ranije mišićne toksičnosti pri primeni nekih drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zloupotreba alkohola
- starost preko 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljake 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 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti), ne treba započinjati terapiju.

##### *Tokom terapije*

Pacijente treba savetovati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno ako su povezani sa malaksalošću ili groznicom. Kod ovih pacijenata treba izmeriti vrednosti CK i prekinuti terapiju ako su vrednosti CK značajno povišene (više od 5 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 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti). Ako se simptomi povuku i vrednosti CK vrata 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 veoma retki izveštaji o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisan proksimalnom mišićnom slabošću i povišenim vrednostima keratin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uporedo sa drugom terapijom. Ipak, zabeležena je povećana incidenca miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno sa derivatima fibrinske kiseline, kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, 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 odeljke 4.5 i 4.8).

Ne preporučuje se istovremena primena rosuvastatina i formulacija fusidinske kiseline za sistemsku primenu, kao ni primena rosuvastatina u periodu kraćem od 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je primena fusidinske kiseline neophodna, lečenje statinom treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije (videti odeljak 4.5). Pacijentu treba savetovati da odmah zatraži medicinski pomoć ako oseti simptome slabosti mišića, boli ili nelagodnosti.

Terapija statinom se može ponovo uvesti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim okolnostima, kada je potrebna produžena terapija fusidinskom kiselinom, npr., za lečenje teških infekcija, istovremenu primenu rosuvastatina i fusidinske kiseline treba uzeti u obzir samo od slučaja do slučaja i pod neposrednim medicinskim nadzorom.

Rosuvastatin ne treba primenjivati kod pacijenata sa akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili koji imaju predispozicije za razvoj bubrežne insuficijencije usled rabdmiolize (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. Stopa prijavljenih ozbiljnih hepatičkih događaja u postmarketinškom periodu (koji se uglavnom sastoje od povišenih vrednosti transaminaza jetre) je veća pri dozi od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotireoidizmom 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 odeljke 4.2 i 5.2).

### Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaze u kombinaciji sa ritonavirovom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od sniženja nivoa lipida primenom rosuvastatina kod HIV-pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze i potencijala za povećanje nivoa rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i titrirati povećanje doze leka Rosuvastatin Sandoz kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaze. Ukoliko doza leka Rosuvastatin Sandoz nije pažljivo podešena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaze (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 dispnee, neproduktivnog kašlja 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

Kod pacijenata sa vrednostima glukoze natašte, od 5,6 do 6,9 mmol/L, terapija rosuvastatinom se povezuje sa povećanim rizikom od pojave dijabetes melitusa (videti odeljak 4.8).

Neki 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 (nivo glukoze u krvi pre obroka  $\geq 5,6$ , BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim smernicama.

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 5,6 do 6,9 mmol/L.

### Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visine), telesne mase, ITM (indeks telesne mase), sekundarnih karakteristika polne zrelosti po Tanner-u kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 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 ITM ili polnu zrelost (videti odeljak 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 odeljak 4.8).

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

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

### 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 leka Rosuvastatin Sandoz sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatrije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5- Tabelu 1).

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

**Inhibitori proteaze:** Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremeno davanje inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i kombinovanog proizvoda koji je sadržao dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno sedmostrukim povećanjem vrednosti C<sub>max</sub> rosuvastatina. Prema tome, istovremeno korišćenje leka Rosuvastatin Sandoz u kombinaciji sa nekim inhibitorima proteaze može se uzeti u obzir samo posle pažljivog razmatranja podešavanja doze leka Rosuvastatin Sandoz na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5- Tabelu 1).

**Gemfibrozil i drugi proizvodi za snižavanje nivoa lipida:** Istovremena upotreba rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog povećanja C<sub>max</sub> i PIK 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 snižava nivo lipida ( $\geq 1\text{g/dan}$ ) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno jer mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju sami. Kontraindikovano je davanje doze od 40 mg zajedno sa fibratima (videti odeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata doziranje treba započeti sa 5 mg..

**Ezetimib:** Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja PIK rosuvastatina za 1,2 kod pacijenata koji su hiperholesterolemični (Tabela 1). Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija, u smislu neželjenih dejstava, 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 oko 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene rosuvastatina. Klinički značaj ove interakcije nije proučavan.

**Eritromicin:** Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina dovela je smanjenja vrednosti PIK za 20% i smanjenja vrednosti C<sub>max</sub> rosuvastatina za 30%. Ova interakcija može biti izazvana povećanim motilitetom creva koje izaziva eritromicin

**Enzimi citohroma P450:** Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. 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 CYP 3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

**Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu 1):** U situacijama kada je neophodno primeniti lek Rosuvastatin Sandoz sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) povećano dva i više puta treba započeti lečenje sa 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina bez lekova sa kojima bi mogao da stupa 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, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir 150mg OD,7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, praćeno kao 75mg na 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	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	28% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓

\* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % 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

#### Uticaj rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove

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

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

*Ostali lekovi:*

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

*Fusidinska kiselina:* Prilikom istovremene primene fusidinske kiseline i statina, može se očekivati povećani rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Mehanizam ove interakcije (bez obzira da li je farmakodinamski ili farmakokinetički, ili uključuje oba aspekta) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije.

Ukoliko je terapija fusidinskom kiselinom neophodna, mora se prekinuti terapija statinima za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

*Pedijatrijska populacija:*

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

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena rosuvastatina je kontraindikovana u trudnoći i tokom perioda dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

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

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

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije sprovedeno ispitivanje uticaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ipak, na osnovu njegovih farmakodinamskih 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

Neželjeni događaji zasnovani na podacima iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva su prikazani u tabeli i predstavljaju bezbedonosni profil rosuvastatina. Rangiranje neželjenih dejstava je prema učestalosti i prema klasifikaciji sistema organa.

Učestalost neželjenih događaja je klasifikovana na sledeći način:

Veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu postojećih 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 <sup>1</sup>				
Psihijatrijski poremećaji					Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, vrtoglavica			Polineuropatija, gubitak pamćenja	Periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji					Kašalj, Dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija, nauzeja, abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji			Povišene vrednosti transaminaza	Žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Pruritus, osip, urtikarija			<i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija		Miopatija (uljučujući miozitis), rabdomioliza	Artralgija	Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama  Imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema				Hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				Ginekomastija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	Astenija				Edem
<sup>1</sup> Učestalost će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (koncentracija glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).					

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

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

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

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

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

Uticaj na funkciju jetre: Kao i sadrugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze beleži se dozno-zavisno povećanje vrednosti transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

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

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

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

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
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, enzima kojim se ograničava brzina kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor holesterola.

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

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

#### Farmakodinamsko dejstvo

Rosuvastatin snižava vrednosti povišenog LDL holesterola, ukupnog holesterola i triglicerida i povećava vrednosti HDL holesterola. Rosuvastatin takođe snižava vrednosti apolipoproteina B, non-HDL holesterola, VLDL-holesterola, VLDL triglicerida, i podiže vrednosti apolipoproteina A-I (videti Tabelu 1.). Rosuvastatin smanjuje i odnose LDL holesterol/HDL holesterol, ukupni holesterol/HDL holesterol, non-HDL holesterol/HDL holesterol i ApoB/ApoA-I.

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

Doza	N	LDL-C	Ukupni holesterol	HDL-holesterol	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapijski efekat je postignut tokom prve nedelje od započinjanja terapije, a 90% maksimalnog odgovora je postignuto za 2 nedelje. Maksimalan odgovor se obično postiže nakon 4 nedelje i nakon toga se održava.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

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

Podaci koji su dobijeni na osnovu faze III kliničkog ispitivanja, pokazuju da je rosuvastatin efikasan u postizanju ciljnih vrednosti definisanih od strane Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS; 1998) u lečenju većine pacijenata sa hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (sa srednjom početnom vrednošću LDL-holesterola oko 4,8 mmol/L); oko 80% pacijenata koji su dobijali dozu od 10 mg je postiglo EAS ciljne vrednosti za LDL-holesterol (< 3 mmol/L).

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

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

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

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

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

Ispitanici su randomizirani u placebo grupu ( $n=8901$ ) ili grupu koja je primala rosuvastatin od 20 mg jednom dnevno ( $n=8901$ ), i praćeni su u proseku 2 godine.

Koncentracija LDL holesterola je smanjena za 45% ( $p < 0,001$ ) kod pacijenata koji su primali rosuvastatin u odnosu na pacijente iz placebo grupe.

U *post hoc* analizi podgrupe subjekata sa visokim rizikom, sa početnom procenom rizika po *Framingham* skorom  $> 20\%$  (1558 pacijenata), ustanovljeno je značajno smanjenje kombinovanog ishoda kardiovaskularne smrti, moždanog udara i infarkta miokarda ( $p=0,028$ ) pri primeni rosuvastatina u odnosu na placebo.

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

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su primali placebo, prekinulo je terapiju zbog neželjenih događaja. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije su bili: mialgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo) i osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešći neželjeni događaji čija je stopa veća ili jednaka onoj u placebo grupi su bili: infekcija urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bol u leđima (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i mialgija (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

*Pedijatrijska populacija*

U dvostruko-slepoj, 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 10-17 godina (*Tanner* stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodićnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin 5 mg, 10 mg ili 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 nedelja, a onda su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno tokom 40 nedelja. Na početku studije, približno 30% pacijenata je bilo uzrasta između 10-13 godina i približno 17% je bilo u *Tanner* stadijumu II, 18% u *Tanner* stadijumu III, 40% u *Tanner* stadijumu IV i 25% u *Tanner* stadijumu V.

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

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

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

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

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

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

Nakon 24 meseca lećenja nije uoćen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti odeljak 4.4).

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rosuvastatin u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lećenju homozigotne porodićne hiperholesterolemije, primarne kombinovane (mešovite) dislipidemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## 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.

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

**Eliminacija:** Oko 90% doze rosvastatina 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 srednja vrednost klirensa iz plazme je oko 50 L/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, hepatičko preuzimanje rosvastatina uključuje membranski trasporter OATP holesterola. Ovaj transport je važan u hepatičnoj eliminaciji rosvastatina.

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

### **Posebne grupe populacije**

**Starost i pol:** Starost i pol nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku rosvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je slična kao kod odraslih dobrovoljaca (videti u nastavku „Pedijatrijska populacija”).

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

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

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

**Genetski polimorfizam:** Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti rosvastatinu.

Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženošću rosvastatinu (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 rosvastatina.

**Pedijatrijska populacija:** Dve farmakokinetičke studije sa rosvastatinom (datim u tabletama) kod pedijatrijskih pacijenata sa porodičnom heterozigotnom hiperholesterolemijom, uzrasta 10-17 ili 6-17 godina (ukupno 214 pacijenata) pokazale su da je izloženost leku kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili niža u odnosu na odrasle pacijente. Izloženost rosvastatinu je bila predvidiva u odnosu na primenjenu dozu i vreme, u periodu od dve godine.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Jezgro film tablete

Laktoza, bezvodna

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana (Prosolv SMCC90)

Skrob, kukuruzni, osušen

Talk

Natrijum-stearilfumarat

#### Film tablete

Hipromeloza (2910)

Manitol

Makrogol 6000

Titan-dioksid (E171)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

Talk

### 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

### 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

### 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister Al/Al (OPA-Al-PVC/Al) sa po 7 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 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**

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D BEOGRAD  
Kneginje Zorke 2, Beograd

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

*Rosuvastatin Sandoz, film tablete, 28 x (10 mg)*                      515-01-02837-17-001

*Rosuvastatin Sandoz, film tablete, 28 x (20 mg)*                      515-01-02842-17-001

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

Datum prve dozvole:    07.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole:                              04.10.2018.