

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Crestor[®] 5 mg; film tablete
Crestor[®] 10 mg; film tablete
Crestor[®] 20 mg; film tablete
Crestor[®] 40 mg; film tablete

INN: rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Crestor 5 mg: jedna film tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).
Crestor 10 mg: jedna film tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).
Crestor 20 mg: jedna film tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).
Crestor 40 mg: jedna film tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta od 5 mg sadrži 94,88 mg laktoze, monohidrata.
Jedna film tableta od 10 mg sadrži 91,3 mg laktoze, monohidrata.
Jedna film tableta od 20 mg sadrži 182,6 mg laktoze, monohidrata.
Jedna film tableta od 40 mg sadrži 16832 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Crestor 5 mg, film tableta:

Okrugle bikonveksne film tablete, žute boje sa utisnutim "ZD4522" i "5" sa jedne strane film tablete.

Crestor 10 mg, film tableta:

Okrugle bikonveksne film tablete, ružičaste boje sa utisnutim "ZD4522" i "10" sa jedne strane film tablete.

Crestor 20 mg, film tableta:

Okrugle bikonveksne film tablete, ružičaste boje sa utisnutim "ZD4522" i "20" sa jedne strane film tablete.

Crestor 40 mg, film tableta:

Ovalne bikonveksne film tablete, ružičaste boje sa utisnutim "ZD4522" sa jedne strane, i utisnutim "40" sa druge strane film tablete.

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) nije odgovarajući .

Homozigotna porodična hiperholesterolemija, kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 6 godina i starije kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje nivoa lipida (npr. afereza LDL) ili ako takve terapije nisu primerene

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata kod kojih je procenjeno da imaju visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja (videti poglavlje 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 nivoa holesterola koju treba nastaviti i tokom terapije. Ovu dozu treba individualno prilagoditi prema ciljevima terapije i odgovoru pacijenta, korišćenjem aktuelnih smernica za terapiju.

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

Terapija hiperholesterolemije

Preporučena početna doza je 5 mg ili 10 mg jednom dnevno, uzeta oralno, i kod pacijenata koji nisu ranije lečeni statinima i kod pacijenata koji prelaze sa terapije drugim inhibitorima HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze treba uzeti u obzir individualni nivo holesterola svakog pacijenta ponaosob i buduće kardiovaskularne rizike, kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (videti u nastavku teksta).

Ukoliko je potrebno prilagođavanje sledećoj većoj 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 poglavlje 4.8), konačnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 40 mg treba uzeti u obzir 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 (u II ili višem stadijumu po *Tanner-u*)

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

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

- Kod dece uzrasta 6 do 9 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni opseg doze je od 5-10 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Bezbednost i efikasnost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- Kod dece uzrasta 10 do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajeni opseg doze je od 5-20 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Bezbednost i efikasnost doze većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

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

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

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

Savetuje se početna doza od 5 do 10mg, jednom dnevno, u zavisnosti od uzrasta, telesne mase i prethodne primene statina. Titraciju do maksimalne doze od 20mg jednom dnevno treba sprovesti prema individualnom odgovoru i toleranciji kod pedijatrijskih pacijenata, kako je preporučeno u preporukama za terapiju pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.4). Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za snižavanje nivoa holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

Iskustvo sa drugim dozama, osim 20mg u ovoj populaciji je ograničeno.

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

Deca mlađa od 6 godina

Bezbednost i efikasnost primene kod dece mlađe od 6 godina nije ispitivana. Prema tome, lek Crestor se ne preporučuje za upotrebu kod dece mlađe od 6 godina.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza od 5mg (videti odeljak 4.4). Nisu potrebna druga prilagođavanja doze u odnosu na godine.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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. Upotreba leka Crestor kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega je kontraindikovana u svim dozama (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 od 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 razmotriti procena bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4). Nema iskustava sa pacijentima koji imaju skor Child-Pugh preko 9. Lek Crestor je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti poglavlje 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost je zabeležena kod pacijenata azijskog porekla (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Za pacijente azijskog porekla preporučena početna doza je 5 mg. Kod ovih pacijenata, doza od 40 mg je kontraindikovana.

Genetski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genetskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove specifične tipove polimorfizma preporučuje se manja doza leka Crestor.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju

Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučena doza je od 5 mg (videti odeljak 4.4).

Doza od 40 mg je kontraindikovana 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 lek Crestor daje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usled interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljak 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, treba razmotriti primenu drugih lekova i, ukoliko je potrebno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije lekom Crestor. U situacijama kada je primena ovih lekova istovremeno sa lekom Crestor neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu leka Crestor (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Crestor je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre uključujući i neobjašnjiv i, perzistentan porast vrednosti transaminaza u serumu kao i svaki porast transaminaza u serumu koji prekoračuje trostruku vrednost gornje granice normalnih vrednosti (engl. *upper limit of normal*, ULN),
- kod pacijenata sa teškom oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min),
- kod pacijenata sa miopatijom,
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin,
- tokom perioda trudnoće i dojenja, i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije.

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije/rabdomiolize. U ove faktore spadaju:

- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min),
- hipotireoidizam,
- postojanje naslednih mišićnih poremećaja u ličnoj ili porodičnoj anamnezi,
- mišićna toksičnost 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 upotreba 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, zabeležena je kod pacijenata lečenih većim dozama leka Crestor, 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, kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin u svim dozama, naročito u dozama >20 mg. Prijavljeni su veoma retki slučajevi rabdomiolize pri primeni ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamska interakcija se ne može isključiti, zbog čega treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Određivanje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaze (CK) ne treba meriti nakon iscrpljujućeg fizičkog napora ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja vrednosti CK, što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povećane pre uvođenja terapije (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

Lek Crestor, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore 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 fibratom u anamnezi,
- zloupotreba alkohola,
- starost, preko 70 godina,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena primena fibrata.

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

Dok traje terapija

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

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali lek Crestor uz prateću terapiju. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije jeste zabeležena 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 kada se daje istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje istovremena primena leka Crestor i gemfibrozila. Treba pažljivo proceniti korist od daljih promena nivoa lipida usled istovremene primene leka Crestor sa fibratima ili nijacinom 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)

Lek Crestor se ne sme primenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili u roku od 7 dana od prestanka terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je sistemski primena fusidinske kiseline od suštinskog značaja, lečenje statinima treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa fatalnim ishodom) kod pacijenata koji su primali kombinaciju fusidinske kiseline i statina (videti poglavlje 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže savet lekara ukoliko se jave simptomi mišićne slabosti, bola u mišićima ili osetljivost mišića. Lečenje statinima može se ponovo započeti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline. U vanrednim okolnostima, kada je potrebna produžena sistemski primena fusidinske kiseline, npr.

kod lečenja teških infekcija, potrebu za istovremenom primenom leka Crestora i fusidinske kiseline bi trebalo razmotriti isključivo individualno i uz strog medicinski nadzor.

Lek Crestor se ne sme koristiti kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjima koja ukazuju na miopatiju ili koji imaju predispozicije za razvoj bubrežne insuficijencije usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški poremećaji metabolizma, endokrinog sistema i elektrolita; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Uticao na funkciju jetre

Kao i sve druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, lek Crestor treba oprezno koristiti kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju oboljenja jetre u anamnezi.

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

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

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotireoidizmom ili nefrotskim sindromom, treba lečiti osnovnu bolest pre započinjanja terapije lekom Crestor.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu izloženost ljudi azijske rase rosuvastatinu u poređenju sa ljudima bele rase (videti poglavlja 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

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

Netolerancija laktoze

Pacijenti sa retkim naslednim problemima netolerancije galaktoze, Lapp laktaze deficijencije ili glikozagalaktoza malapsorpcije ne treba da uzimaju ovaj lek.

Intersticijalna bolest pluća

U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća kod upotrebe nekih statina, posebno pri dugoročnim terapijama (videti odeljak 4.8). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, ne-produktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravlja (umor, gubitak telesne mase i groznica). Ako se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti sa terapijom statinima.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini kao klasa lekova mogu povećati vrednosti glukoze u krvi kod pacijenata, sa rizikom za razvoj dijabetesa u budućnosti, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (nivo glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povišen nivo triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim vodičima.

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

Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visine), telesne mase, BMI (*body mass index*- indeksa telesne mase) i sekundarnih karakteristika polne zrelosti prema Tanerovoj skali kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina

koji uzimaju rosuvastatin je bila ograničena na dvogodišnji period. Posle dvogodišnjeg ispitivanja, nije uočen uticaj terapije na rast, telesnu masu, indeks telesne mase (BMI) ili polnu zrelost (videti odeljak 5.1).

U kliničkoj studiji u kojoj su deca i adolescenti uzimali rosuvastatin u periodu od 52 nedelje, porast CK >10xGGN i mišićni simptomi nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti su zabeleženi mnogo češće u odnosu na nalaze dobijene u kliničkim ispitivanjima kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Lek Crestor 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 hepatično preuzimanje OATP1B1 i efluksni (efflux) transportni protein BCRP. Istovremena primena leka Crestor sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 -Tabelu 1).

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

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

Gemfibrozil i drugi lekovi za snižavanje nivoa lipida: Istovremena upotreba leka Crestor i gemfibrozila, dovodila je do dvostrukog povećanja C_{max} 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 farmakodinamičke interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) koje dovode do smanjenja nivo lipida ($\geq 1g/dan$) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju kao monoterapija. Kontraindikovana je primena doze od 40 mg zajedno sa fibratima (videti odeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata doziranje treba započinjati sa 5 mg.

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

Antacidi: Istovremeno davanje leka Crestor 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 leka Crestor. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

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

Enzimi citohroma P450: Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. 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 primeniti lek Crestor sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba podesiti dozu leka Crestor. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (PIK) povećano dva i više puta treba započeti lečenje sa 5mg leka Crestor jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu leka Crestor treba podesiti tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg leka Crestor bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, npr. doza od 20 mg leka Crestor sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg leka Crestor 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 ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg inicijalna doza, i 75 mg nakon 24 h	20 mg, pojedinačna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta ↑
Durunavir 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	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao "↑", bez promene „↔“, smanjenje "↓"		
** Nekoliko studija interakcija izvedeno je sa različitim dozama leka Crestor, 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 titriranje doze leka Crestor 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 leka Crestor može da dovede do smanjenja INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrednosti INR.

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena upotreba leka Crestor i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja 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: istovremena upotreba statina i fusidinske kiseline u formulaciji za sistemsku primenu može povećati rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu. Istovremena primena ove kombinacije može dovesti do povećanja koncentracije oba leka u plazmi. Mehanizam ove interakcije (da li je farmakodinamski, farmakokinetički, ili obuhvata oba) još uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtne slučajeve) prilikom istovremene primene ove kombinacije.

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

Pedijatrijska populacija:

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Crestor je kontraindikovano u trudnoći i tokom perioda dojenja.

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće metode kontracepcije.

Budući da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od koristi terapije tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe ovog leka, terapiju treba odmah prekinuti.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Crestor na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, na osnovu farmakodinamskih svojstava, može se smatrati da lek Crestor ne utiče na ove sposobnosti. Tokom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir moguću pojavu vrtoglavice tokom terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lek koja se javljaju pri primeni leka Crestor su po pravilu blage i prolaznog karaktera. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata lečenih lekom Crestor prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Učestalost neželjenih reakcija klasifikovana je na sledeći način: 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 dostupnih podataka).

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

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Hipersenzitivne reakcije (reakcije preosetljivosti) uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	Dijabetes melitus ¹				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, vrtoglavica			Polineuropatija, gubitak pamćenja	Periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					Kašalj, dispnea
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Konstipacija, nauzeja, abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Povišene vrednosti transaminaza	Žutica, hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus osip			<i>Stevens-Johnson</i>

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
		urtikaria			sindrom
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Mialgija		Miopatija (uključujući miozitis) rabdomioliza	Artralgija	Poremećaji na nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama, Imunski posredovana nekrotiziraj uća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija				Edem
¹ Frekvencija će zavistiti od prisustva ili odsustva faktora rizika (nivo glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m ² , povišeni trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti).					

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozno zavisna.

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 od potpunog odsustva ili prisustva „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 potpunog odsustva ili prisustva „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.

Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih lekom Crestor, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova stopa pojavljivanja niska.

Uticaj na skeletne mišice: uticaj na skeletne mišice npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko rabdomioliza sa akutnom bubrežnom insuficijencijom ili bez nje prijavljeni su kod pacijenata lečenih lekom Crestor pri primeni svih doza, ali posebno sa onima koje su veće od 20 mg.

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

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

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebe 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, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10xGGN i mišićni simptomi 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

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suporativne mere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Malo je verovatno da hemodijaliza može da koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG CoA

ATC šifra: C10AA07

Mehanizam dejstva

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

Farmakodinamska dejstva

Lek Crestor smanjuje povišeni LDL-holesterol (LDL-C), ukupni holesterol (ukupni-C) i trigliceride (TG), a povećava HDL-holesterol (HDL-C). On takođe smanjuje ApoB, non-HDL holesterol-(non-HDL-C), VLDL holesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (videti Tabelu 3). Lek Crestor takođe smanjuje koeficijente LDL-C/HDL-C, total- C/HDL-C i non-HDL-C/HDL-C kao i ApoB/ApoA-I.

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

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	Ne-HDL-C	Apo B	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 u roku od nedelju dana po započinjanju 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

Lek Crestor je efikasan kod odraslih sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, nezavisno od rase, pola, ili starosti i u posebnim populacijama pacijenata kao što su dijabetičari ili pacijenti sa porodičnom hiperholesterolemijom.

U objedinjenim podacima studija III faze, pokazano je da je lek Crestor 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-C oko 4,8 mmol/L); oko 80% pacijenata lečenih dozom od 10 mg dostiglo je EAS ciljne vrednosti za nivoe LDL-C (<3 mmol/L).

U velikoj studiji, 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dobijalo je lek Crestor u dozi od 20 mg do 80 mg po dizajnu studije sa forsiranom titracijom. Sve doze su pokazale povoljne efekte na lipidne parametre i postizanje ciljnih vrednosti. Po titraciji do dnevne doze od 40 mg (12 nedelja terapije), LDL-C je smanjen za 53%. Trideset tri procenata (33%) pacijenata je dostiglo vrednosti iz smernica EAS za nivoe LDL-C (<3 mmol/L).

U otvorenom ispitivanju sa forsiranom titracijom, kod 42 pacijenta (uključujući i 8 pedijatrijskih) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je vršena procena odgovora na lek Crestor u dozi od 20 - 40 mg. U ukupnoj populaciji, srednje smanjenje vrednosti LDL-C iznosilo je 22%.

U kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, pokazano je da lek Crestor ima aditivno dejstvo na snižavanje triglicerida kada se koristi u kombinaciji sa fenofibratom, kao i na povećanje nivoa HDL-C kada se koristi u kombinaciji sa niacinom (videti odeljak 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji (METEOR), 984 pacijenata starosti između 45 i 70 godina, i sa niskim rizikom za pojavu koronarne bolesti srca (definisanim kao *Framingham* rizik <10% tokom 10 godina), sa srednjom vrednošću LDL-C 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*) randomizovani su da primaju 40 mg rosuvastatina jednom dnevno ili placebo tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije do maksimalne vrednosti CIMT na 12 tačaka na karotidnoj arteriji u poređenju sa placebo, 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 značajno)) za rosuvastatin u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm/godišnje (1,12%/godišnje (p<0,0001)) za placebo. Još uvek nije ustanovljena direktna korelacija između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od pojave kardiovaskularnih događaja. Populacija obuhvaćena studijom METEOR je imala nizak rizik za pojavu koronarne bolesti srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za lek Crestor 40mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo pacijentima sa teškom hiperholesterolemijom koji imaju visok kardiovaskularni rizik (videti odeljak 4.2).

U studiji JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) procenjen je uticaj rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih sa aterosklerozom kod 17802 muškaraca (≥ 50 godina starosti) i žena (≥ 60 godina starosti). Ispitanici u studiji su randomizovani u placebo grupu (n=8901) ili u grupu koja je primala rosuvastatin 20 mg jednom dnevno (n=8901) i praćeni su srednjom dužinom praćenja od 2 godine.

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

U *post-hoc* analizi visoko rizične podgrupe ispitanika sa početnim *Framingham* skorom za rizik $> 20\%$ (1558 ispitanika) ustanovljeno je značajno smanjenje u kombinovanom parametru praćenja koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) pri primeni rosuvastatina u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje rizika izraženo kao stopa događaja 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 visokorizične podgrupe ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) sa početnom vrednošću SCORE rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) ustanovljeno je značajno smanjenje u kombinovanom parametru praćenja koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) pri primeni rosuvastatina u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje rizika izraženo kao stopa događaja na 1000 pacijent-godina je bilo 5,1. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj visokorizičnoj grupi ($p = 0,076$).

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su primali placebo prekinulo je terapiju zbog neželjenih događaja. Najčešće neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije bili su: mijalgija (0,3% rosuvastatin grupa, 0,2% placebo grupa), abdominalni bol (0,03% rosuvastatin grupa, 0,02% placebo grupa) i osip (0,02% rosuvastatin grupa, 0,03% placebo grupa). Najčešći neželjeni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom onoj u placebo grupi bili 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 mijalgija (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 10 do 17 godina (*Tanner* stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5mg, 10mg ili 20mg 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 i 13 godina starosti i približno 17% je bilo u *Tanner* stadijumu II, 18% u *Tanner* stadijumu III, 40% u *Tanner* stadijumu IV i 25% u *Tanner* stadijumu V.

LDL-C je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50% uzimanjem 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa 0,7% pri uzimanju placeba.

Nakon 40-nedeljne otvorene titracije do ciljnih vrednosti, sa doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 pacijenata (40,5%) je postiglo ciljnu vrednost LDL-C koja je niža od 2,8mmol/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 događaja.

Rosuvastatin je takođe, ispitivan u 2-godišnjoj, otvorenoj studiji titracije do ciljnih vrednosti, kod 198 dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzrasta od 6 do 17 godina (88 dečaka i 110 devojčica *Taner* stadijuma $< II-V$). Početna doza za sve pacijente bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Kod pacijenata uzrasta 6 do 9 godina (n = 64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg dnevno, a kod pacijenata uzrasta 10 do 17 godina (n = 134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 meseca terapije rosuvastatinom, srednje procentno smanjenje vrednosti LDL-C u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, bilo je -43% (početna vrednost: 236 mg/dL, 24. mesec 133 mg/dL). Srednje procentno smanjenje vrednosti LDL-C u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, iznosila je: -43% u uzrasnoj grupi od 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, mesec 24: 124 mg/dL) i -35% u uzrasnoj grupi 14 do <18 (početna vrednost: 241 mg/dL, mesec 24: 153 mg/dL).

Primenom rosuvastatina 5 mg, 10 mg i 20 mg, ostvarene su i statistički značajne srednje vrednosti promena u odnosu na početnu vrednost za sledeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL-C, ukupni-C, non-HDL-C, LDL-C / HDL-C, ukupni-C / HDL-C, TG / HDL-C, non- HDL-C / HDL-C, ApoB, ApoB / ApoA-1. Svaka od ovih promena bila je u smeru poboljšanja lipidnog odgovora i održala se tokom 2 godine.

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

Rosuvastatin je ispitivan u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji ukrštenog dizajna (engl. *cross-over*) u dozi od 20mg jednom dnevno u poređenju sa placebo, kod 14 ispitanika dečijeg i adolescentskog uzrasta (uzrasta od 6 do 17 godina) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Studija je uključivala aktivnu, 4-nedeljnu uvodnu fazu tokom koje su pacijenti bili lečeni rosuvastatinom u dozi od 10mg i na dijeti, fazu ukrštanja koja se sastojala od 6-nedeljnog perioda lečenja rosuvastatinom u dozi od 20mg, kojoj je prethodio ili nakon koje je sledio 6-nedeljni period primene placeba i 12-nedeljnu fazu održavanja tokom koje su svi pacijenti lečeni rosuvastatinom u dozi od 20mg. Pacijenti koji su pri uključivanju u studiju bili lečeni ezetimibom ili bili na aferezi, su nastavili to lečenje tokom cele studije.

Uočeno je statistički značajno smanjenje ($p=0,005$) vrednosti LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL ili 2,2 mmol/L) nakon 6 nedelja lečenja rosuvastatinom u dozi od 20mg u poređenju sa placebo. Uočena su statistički značajna smanjenja vrednosti ukupnog -C (20,1%, $p=0,003$), non-HDL-C (22,9%, $p=0,003$) i ApoB (17,1%, $p=0,024$). Uočena su i smanjenja vrednosti TG, LDL-C/HDL-C, ukupnog -C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, i ApoB/ApoA-1 nakon 6 nedelja lečenja rosuvastatinom u dozi od 20mg u poređenju sa placebo. Smanjenje vrednosti LDL-C nakon 6 nedelja lečenja rosuvastatinom u dozi od 20mg, kojima je prethodila primena placeba tokom 6 nedelja, održalo se tokom 12 nedelja kontinuiranog lečenja. Kod jednog pacijenta došlo je do daljeg smanjenja LDL-C (8,0%), ukupnog-C (6,7%) i non-HDL-C (7,4%) nakon 6 nedelja terapije posle povećanja doze na 40 mg.

Tokom produžetka terapije otvorenog tipa kod 9 ovih pacijenata, rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u trajanju do 90 nedelja, smanjenje vrednosti LDL-C se održavalo u rasponu -12,1% do 21,3%.

Kod 7 ispitanika dečijeg i adolescentskog uzrasta (uzrasta od 8 do 17 godina) koji su bili podobni za procenu, iz otvorene studije sa forsiranom titracijom, sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (videti tekst iznad), procentualno smanjenje vrednosti LDL-C (21,0%), ukupnog-C (19,2%) i non-HDL-C (21,0%) u odnosu na početne vrednosti, nakon 6 nedelja primene rosuvastatina u dozi od 20mg, bilo je u skladu sa uočenim u gore pomenutoj studiji kod dece i adolescenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja sa rosuvastatinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju homozigotne porodične hiperholesterolemije, primarno 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 postižu se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se ekstenzivno preuzima od strane jetre, koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin se ograničeno metaboliše (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin slab supstrat za metabolizam, preko citohroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, a 2C19, 3A4 i 2D6 su uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulišućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Ekskrecija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u neizmenjenom obliku fecesom (sastoji se od resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava pri većim dozama. Geometrijska srednja vrednost klirensa iz plazme iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i kod ostalih inhibitora 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 višestrukih dnevnih doza.

Posebne populacije

Starost i pol: Nema klinički relevantnog uticaja starosti ili pola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Čini se da je izloženost kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom slična ili niža od one kod odraslih pacijenata sa dislipidemijom (videti „Pedijatrijska populacija“ u tekstu ispod).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih medijana PIK i C_{max} kod ispitanika azijskog porekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) u poređenju sa ispitanicima bele rase; Kod Indijaca azijskog porekla medijane PIK i C_{max} su veće približno 1,3 puta. Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U studiji na ispitanicima sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega, 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 dobrovoljcima. Koncentracije rosuvastatina u stanju ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su približno 50% veće nego kod zdravih dobrovoljaca.

Insuficijencija jetre: U studiji sa ispitanicima sa različitim stepenom oštećenja jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 7 ili niži. Međutim, dva ispitanika koji su imali *Child-Pugh* skor 8 odnosno 9, pokazali su najmanje dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa ispitanicima koji su imali niži *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, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženosti rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije dobijena u kliničkoj praksi, ali se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza leka Crestor.

Pedijatrijska populacija: Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastinom (primenjenim u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzrasta 10 do 17 ili 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata), pokazale su da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili manja od one kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidiva u odnosu na dozu i vreme, tokom perioda od 2 godine.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Specifični testovi za efekte na hERG nisu procenjavani.

Sledeće neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih studija, ali su uočene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim nivoima kliničke izloženosti: u studijama toksičnosti ponovljenih doza, primećene su histopatološke promene jetre, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina kod miševa, pacova i u manjoj meri primećeni su efekti na žučnu kesu pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, testikularna toksičnost uočena je kod majmuna i pasa pri većim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očigledna kod pacova, sa smanjenim brojem okota, smanjenom telesnom masom mladunaca i njihovim preživljavanjem. Ova dejstva su uočena pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

laktoza, monohidrat
celuloza, mikrokristalna
kalcijum-fosfat
krospovidon
magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

laktoza, monohidrat
hipromeloza
glicerol triacetat
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid (žuti) (E172) (tablete od 5 mg)
gvožđe (III)-oksid (crveni) (E172) (tablete od 10 mg, 20 mg i 40 mg)

6.2. Inkompatibilnost

Nije relevantno.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Crestor, film tableta, 5mg;
Crestor, film tableta, 10mg;
Crestor, film tableta, 20mg

Unutrašnje pakovanje je blister od Al/Al folije u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Crestor, film tableta, 40mg

Unutrašnje pakovanje je blister od Al/Al folije u kome se nalazi 7 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD

Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd – Savski venac

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

Crestor, film tableta, 5 mg: 515-01-04527-18-001

Crestor, film tableta, 10 mg: 515-01-04530-18-001

Crestor, film tableta, 20 mg: 515-01-04533-18-001

Crestor, film tableta, 40 mg: 515-01-04534-18-001

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

Crestor, film tableta, 5 mg

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.10.2019.

Crestor, film tableta, 10 mg

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.10.2019.

Crestor, film tableta, 20 mg

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.10.2019.

Crestor, film tableta, 40 mg

Datum prve dozvole: 11.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2019.