

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Epri 15 mg filmom obložene tablete

Epri 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Epri 15 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka 15 mg filmom obložena tableta sadrži 143 mg laktoze.

Epri 30 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka 30 mg filmom obložena tableta sadrži 128 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Epri 15 mg filmom obložene tablete: okrugla, konveksna, žuta filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani, promjer: 8 mm.

Epri 30 mg filmom obložene tablete: okrugla, konveksna, žuta filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „30“ na jednoj strani i s razdjelnim urezom na drugoj strani, promjer: 8 mm.

Epri 30 mg filmom obložene tablete

Razdjelni urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hiperkolesterolemije

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starijih s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa, uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješanom dislipidemijom (tip IIb), kao dodatak dijeti ako odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere liječenja (primjerice vježbanje, smanjenje težine) nije zadovoljavajući.

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starijih s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, kao dodatak dijeti i drugim mjerama liječenja za snižavanje lipida (npr. LDL afereza) ili u slučajevima u kojima takvi postupci liječenja nisu primjereni.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je procijenjeno da imaju povišen rizik od pojave prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja bolesnik mora provoditi standardnu dijetu za snižavanje kolesterola koju mora nastaviti i tijekom liječenja. Dozu se mora prilagoditi svakoj pojedinoj osobi u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom bolesnika, koristeći pritom usuglašene važeće smjernice.

Za doziranja za koja ove jačine nisu prikladne, dostupne su i druge jačine ovog lijeka.

Epri filmom obložene tablete mogu se uzimati u bilo koje doba dana, neovisno o obroku.

Liječenje hiperkolesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg ili 10 mg i primjenjuje se peroralno jedanput dnevno u bolesnika koji nisu uzimali statine, kao i u onih koji su prije uzimali neki drugi inhibitor HMG-CoA reduktaze. Pri odabiru početne doze mora se uzeti u obzir razina kolesterola u krvi u svake pojedine osobe, budući kardiovaskularni rizik kao i mogući rizik od nuspojava (vidjeti nastavak teksta). Prilagodba doze prema većoj razini doze može se provesti nakon 4 tjedna, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1). Uzimajući u obzir porast stope prijavljenih nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8), konačno titriranje doze do 30 mg ili do maksimalne doze od 40 mg smije se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (osobito u onih s obiteljskom hiperkolesterolemijom), koji s dozom od 20 mg ne mogu postići cilj liječenja i u kojih će se provoditi rutinsko praćenje (vidjeti dio 4.4). Pri početku primjene doza od 30 mg ili 40 mg preporučuje se specijalistički nadzor.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja, primjenjivana je dnevna doza od 20 mg (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjenu lijeka u djece smiju provoditi samo liječnici specijalisti.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (Tanner stadij < II-V)

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Uobičajena početna doza u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 5 mg dnevno.

- U djece u dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon doze iznosi od 5 do 10 mg peroralno jedanput dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon doze iznosi od 5 do 20 mg peroralno jedanput dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju je potrebno provoditi u skladu s individualnim odgovorom i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika i prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; tu je dijetu potrebno nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena maksimalna doza u djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 20 mg jedanput dnevno.

Ovisno o dobi, težini i prethodnom uzimanju statina, preporuča se početna doza od 5 do 10 mg jedanput dnevno. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jedanput dnevno treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

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

Tablete od 30 i 40 mg nisu prikladne za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Stoga se rosuvastatin ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

Primjena u starijih osoba

U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se početna doza od 5 mg (vidjeti dio 4.4). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u skladu s godinama.

Doziranje u bolesnika s insuficijencijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega. U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg. Primjena rosuvastatina u dozama od 30 mg i 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega. Primjena rosuvastatina u svim dozama kontraindicirana je u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3 i dio 5.2).

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u ispitanika koji po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih je bolesnika potrebno razmotriti procjenu bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva u ispitanika koji imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg. Kontraindicirana je primjena doza od 30 mg i 40 mg u ovih bolesnika.

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju takve specifične tipove polimorfizma, preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju preporučuje se početna doza od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). U nekih od tih bolesnika kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozama od 30 mg i 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjene terapije

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu zamjenskih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama u kojima je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizik istodobnog liječenja kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na rosuvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti.
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).

- u bolesnika s miopatijom.
- u bolesnika koji istodobno primaju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin.
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne primjenjuju primjerene kontracepcijske mjere.

Doze od 30 mg i 40 mg kontraindicirane su u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- umjereno oštećena funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min)
 - hipotireoza
 - osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
 - prethodna povijest mišićne toksičnosti s drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
 - zloupotreba alkohola
 - situacije u kojima može doći do povećanja razina u plazmi
 - bolesnici azijske rasne pripadnosti
 - istodobna primjena fibrata.
- (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika liječenih visokim dozama rosuvastatina, posebice 40 mg, je u većini slučajeva bila prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Stopa prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika liječenih dozom od 40 mg potrebno je razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika liječenih bilo kojom dozom rosuvastatina, ali osobito dozama većim od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri primjeni ezetimiba u kombinaciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pritom se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5) te je stoga potreban oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i ezetimiba.

Kao i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, stopa prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) se ne smije određivati nakon napornoga vježbanja ili ako postoji bilo kakav drugi prihvatljivi uzrok za povećanje kreatin kinaze koji može utjecati na tumačenje rezultata. Ako su početne razine kreatin kinaze značajno povećane kod prvog određivanja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti unutar 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze koje su više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Rosuvastatin, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi čimbenici uključuju:

- oštećenu funkciju bubrega
- hipotireozu
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja
- anamnezu prethodne mišićne toksičnosti s nekim drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotrebu alkohola
- dob više od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja razina u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2)
- istodobnu primjena fibrata.

U tih je bolesnika potrebno razmotriti rizik koji nosi liječenje u odnosu na moguće koristi te se preporučuje



kliničko praćenje. Ako su razine kreatin kinaze značajno povećane pri početnom određivanju (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje se ne smije započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito ako su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U tih je bolesnika potrebno odrediti razinu kreatin kinaze. Liječenje treba prekinuti ako su razine kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi teški i svakodnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad su razine kreatin kinaze povišene 5 puta ili manje od tog u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Ako se simptomi povuku, a razine kreatin kinaze vrate u normalne granice, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižoj dozi i uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje razina kreatin kinaze u asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Imunološki posredovana nekrotizirajuća mioopatija tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatinom, prijavljena je vrlo rijetko. Imunološki posredovana nekrotizirajuća mioopatija klinički se očituje slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje traju unatoč trajnom prekidu liječenja statinom.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Epri filmom obložene tablete potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u manjeg broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neku drugu terapiju. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga se ne preporučuje kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo procijeniti u odnosu na potencijalne rizike takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doza od 30 mg i 40 mg i fibrata (vidjeti dio 4.5 i dio 4.8).

Fusidatna kiselina

Rosuvastatin se ne smije uzimati istodobno s lijekovima za sistemska primjena koji sadrže fusidatnu kiselinu ili unutar 7 dana nakon prekida liječenja s fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže savjet liječnika ako primijete neki od simptoma kao što su mišićna slabost, mišićna bol ili osjetljivost mišića.

Statine se ponovno može uvesti u terapiju 7 dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, gdje je potrebna produžena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istovremenom primjenom rosuvastatina i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno i pod strogim medicinskim nadzorom.

Rosuvastatin ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na mioopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirani napadaji).

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje lijekom Epri filmom obložene tablete treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene rosuvastatina bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje

rosuvastatinom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Učinci na jetrenu funkciju

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin moraju s oprezom uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage jetrene funkcije. Rosuvastatin se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti ako su razine transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Stopa prijavljivanja ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije započinjanja terapije rosuvastatinom.

Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u azijskim osobama u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opazena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u ispitanika koji su primali rosuvastatin istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavirovom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze, kao i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i postupnog povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena rosuvastatina s određenim inhibitorima proteaze, osim ako se ne prilagodi doza rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća prijavljivana je u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, osobito za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest se može očitovati kao dispneja, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se posumnja na nastanak intersticijske bolesti pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinim bolesnika, s visokim rizikom za nastanak dijabetesa, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Taj je rizik, međutim, prevladan smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Bolesnike s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba se pratiti klinički i biokemijski u skladu s nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER učestalost ukupne prijave dijabetesa melitusa bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin ograničena je na razdoblje od dvije godine. Nakon dvije godine liječenja tijekom ispitivanja nisu primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata liječenih rosuvastatinom tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze >10x iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih ispitivanja u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efleksni transporter BCRP. Istodobna primjena rosuvastatina s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Ciklosporin: Tijekom istodobnog liječenja ciklosporinom i rosuvastatinom vrijednosti AUC-a rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena rosuvastatina i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze rosuvastatina na osnovi očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida: Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila dovela je do dvostrukog porasta C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na osnovi podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina) koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan, ili više), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju samostalno. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozama od 30 mg i 40 mg s fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici također moraju započeti terapiju s dozom od 5 mg.

Ezetimib: Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u ispitanika s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Antacidi: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminij i magnezijev hidroksid dovela je do pada koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je učinak bio ublažen kad je antacid primijenjen 2 sata nakon rosuvastatina. Klinički značaj te interakcije do sada nije ispitan.

Eritromicin: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina dovelo je do 20%-tnog smanjenja površine ispod krivulje ($AUC_{(0-t)}$) i 30%-tnog smanjenja vršne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina. Tu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Tikagrelor: Tikagrelor može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako točan mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne

očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1): Kada se rosuvastatin mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, moraju se prilagoditi doze rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jedanput dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze rosuvastatina od 40 mg kada se uzima bez lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg rosuvastatina s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Za lijekove koji uzrokuju povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od 2 puta nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez u slučaju povećanja doze rosuvastatina iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Dvostruko ili veće povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC)		
Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) OD 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2 puta↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, jedna doza	3,8 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, jedna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	Nije dostupno	
Teriflunomid	10 mg, jedna doza	2,5 puta↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	5 mg OD, 7 dana	2,3 puta↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana		2,2 puta↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1 puta↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi te	20 mg, jedna doza	2 puta↑

dodatno 75 mg nakon 24 sata

Fostamatinib 100 mg dva puta dnevno	20 mg, jedna doza	2,0 puta↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta↑

Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna 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, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**

Sniženje izloženosti rosuvastatinu (AUC)

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20 % ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47 % ↓

*Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog. Porast je prikazan kao “↑”, bez promjene kao “↔”, sniženje kao “↓”.

**Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer.

AUC = površina ispod krivulje, OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost rosuvastatinu (AUC) tijekom istodobne primjene: Alectazar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana; Flukonazol 200 mg OD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana; Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana, Rifampin 450 mg OD, 7 dana; Silimarin 140 mg TID, 5 dana.

Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatina prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može dovesti do porasta INR-a (od eng. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili postepeno smanjivanje doze rosuvastatina može dovesti do pada INR-a. U takvim je situacijama poželjno primjereno praćenje INR-a.

Oralni kontraceptivi/ hormonsko nadomjesno liječenje (HNL): Istodobna primjena rosuvastatina i nekog oralnog kontraceptiva dovela je do povećanja AUC-a etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razina u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za ispitanice koji su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno

liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Ostali lijekovi:

Digoksin: Na osnovi podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (neovisno radi li se o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ukoliko je potrebno liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu, liječenje rosuvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti i dio 4.4.**

Pedijatrijska populacija:

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Rosuvastatin je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze ima veću težinu od prednosti koju bi donijelo liječenje rosuvastatinom u trudnoći. Ispitivanja na životinjama daju ograničene dokaze reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u mlijeko u ljudi (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se utvrdio učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na osnovi farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem potrebno je uzeti u obzir mogućnost omaglice tijekom uzimanja ovoga lijeka.

4.8 Nuspojave

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom u pravilu su bile blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom bilo je povučeno zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj je tablici prikazan profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja i organskim sustavima.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Tablica 2. Nuspojave na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi			trombocitopenija		

H A L M E D
20 - 10 - 2023
O D O B R E N O

<i>i limfnog sustava</i>					
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	dijabetes mellitus ¹				
<i>Psijatrijski poremećaji</i>					depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica			polineuropatija, gubitak pamćenja	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) miastenija gravis
<i>Poremećaji oka</i>					okularna miastenija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>					kašalj dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		pruritus, osip, urtikarija			Stevens-Johnsonov Sindrom reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mialgija		miopatija (uključujući miozitis) rhabdomioliza sindrom sličan lupusu ruptura mišića	artralgija	poremećaji tetiva, ponekad komplicirani rupturom imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				ginekomastija	

<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija				edem
¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m ² , povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti).					

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

Učinci na bubrežnu funkciju: Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su liječeni rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog“ ili „u tragovima“ do ++ ili više primijećene su u $< 1\%$ bolesnika tijekom liječenja dozama od 10 i 20 mg te u približno 3% onih koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od „negativnog“ ili „u tragovima“ do + primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija se smanjivala ili nestajala spontano tijekom trajanja terapije.

Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika liječenih rosuvastatinom, a prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i rijetko rabdomioliza, s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega, prijavljeni su u bolesnika koji su liječeni bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje razine kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin; većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju razine kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru: Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u manjeg broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su pri liječenju pojedinim statinima:

- Poremećaji seksualne funkcije
- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Stopa prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

Pedijatrijska populacija:

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna češće su primijećena povećanja kreatin kinaze $> 10x$ iznad gornje granice normalne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina u djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Nema posebnoga načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori HMG-CoA reduktaze
ATK oznaka: C10AA07

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, „rate-limiting“ enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, poboljšavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a te inhibira sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL kolesterol (LDL), ukupni kolesterol i trigliceride (TG) te povećava HDL kolesterol (HDL). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL), VLDL-kolesterol (VLDL), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL/HDL, ukupni kolesterol/HDL i omjere ne-HDL/HDL i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja vrijednost promjena u % u odnosu na početne vrijednosti)

Doza	N	LDL	Ukupni kolesterol	HDL	TG	neHDL	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 učinak postiže se unutar tjedan dana od početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna.

Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin je učinkovit u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol ili dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika kao npr. bolesnici sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Prema podacima iz kliničkih ispitivanja faze III, rosuvastatin se pokazao učinkovitim u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tipa IIa i IIb (srednja vrijednost početne vrijednosti LDL-a oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (EAS; engl. *European Atherosclerosis Society*, 1998.); oko 80% bolesnika liječenih dozom od 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne razine za LDL (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom rosuvastatin je primjenjivan u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titiranja doze. Sve su doze pokazale povoljan učinak na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titiranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana

liječenja), LDL se smanjio za 53%. Razina LDL-a (manje od 3 mmol/l) prema smjernicama EAS-a postignuta je u 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titiranja doze ocjenjivan je odgovor u 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih bolesnika) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji smanjenje srednje vrijednosti LDL-a iznosilo 22%.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, rosuvastatin se pokazao dodatno djelotvornim u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju razina HDL-a u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framinghamskoj studiji <10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL kolesterola od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija), primala su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne debljine intime medije karotidnih arterija, mjereno na 12 mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo i to za -0,0145 mm/godini (95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznajčajno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12%/godini; $p < 0,0001$) za placebo. Još uvijek nije utvrđena direktna veza između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika od kardiovaskularnih događaja. Bolesnici uključeni u studiju METEOR imali su nizak rizik od razvoja koronarne bolesti srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin u dozi 40 mg. Rosuvastatin u dozi 40 mg se smije propisati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), procjenjivani su učinci rosuvastatina na pojavu ozbiljnih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starih 50 i više godina te žena starih 60 i više godina.

Sudionici ispitivanja randomizirani su u dvije skupine: jedna je primala placebo (n = 8901), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jedanput dnevno (n = 8901) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, koncentracija LDL kolesterola snižena je za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s početnom vrijednosti rizika prema Framinghamskom sustavu za procjenu kardiovaskularnog rizika > 20% (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) u skupini liječenoj rosuvastatinom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,193$). U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnom vrijednosti rizika prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) u skupini liječenoj rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p = 0,076$).

U studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini prekinulo je liječenje zbog štetnog događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mialgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), abdominalna bol (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6%

rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mialgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana (n = 176, 97 dječaka i 79 djevojčica), nakon kojeg je uslijedila (n = 173; 96 dječaka i 77 djevojčica) otvorena faza titracije doze rosuvastatina u trajanju od 40 tjedana, bolesnici starosti od 10 do 17 godina (Tanner stadij II - V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prve mjesečnice) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan tijekom 12 tjedana, a nakon toga su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno u trajanju od 40 tjedana. Na početku ispitivanja približno 30% bolesnika bilo je u dobi između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u usporedbi s 0,7% u skupini koja je dobivala placebo.

Na kraju četrdeset tjedana otvorene titracije do postizanja ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jedanput dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) postiglo je ciljnu vrijednost LDL kolesterola nižu od 2,8mmol/l.

Nakon 52 tjedna liječenja tijekom ispitivanja, nisu otkriveni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4). Ovo ispitivanje (n = 176) nije bilo pogodno za usporedbu rijetkih štetnih događaja.

Rosuvastatin je ispitivan i u dvogodišnjem otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti, u kojem je sudjelovalo 198 djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Tanner stadij < II-V). Početna doza za sve bolesnike bila je 5 mg rosuvastatina jedanput dnevno. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jedanput dnevno, a u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jedanput dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednja vrijednost postotnog smanjenja LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosila je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednja vrijednost postotnog smanjenja LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosila je: -43% u dobnj skupini od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnj skupini od 14 do <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dl, 24. mjesec: 153 mg/dl).

Primjenom rosuvastatina u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg postignute su i statistički značajne srednje vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL kolesterol, ukupni kolesterol, ne-HDL kolesterol, omjer LDL i HDL kolesterola, omjer ukupnog i HDL kolesterola, omjer triglicerida i HDL kolesterola, omjer ne-HDL i HDL kolesterola, ApoB, omjer ApoB i ApoA-1. Sve su te promjene ukazivale na poboljšanje lipidnih odgovora te su se održale tijekom 2 godine.

Nakon 24 mjeseca liječenja nisu primijećeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ni spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4).

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukriženog dizajna (engl. *cross-over*) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u usporedbi s placebom, u 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu dijetalnu fazu u trajanju od 4 tjedna, tijekom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukriženu fazu koja se sastojala od 6-tjednog perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili kojeg je slijedio 6-tjedni period liječenja placebom, te fazu održavanja u trajanju od 12 tjedana tijekom koje su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Statistički značajna ($p=0,005$) redukcija razine LDL kolesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) opažena je nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Opažene su statistički značajne redukcije ukupnog kolesterola (20,1%, $p=0,003$), ne-HDL kolesterola (22,9%, $p=0,003$), i ApoB-a (17,1%, $p=0,024$). Također su opažene redukcije TG-a, LDL kolesterola/HDL kolesterola, ukupnog kolesterola/HDL kolesterola, ne-HDL kolesterola/HDL kolesterola, te ApoB/ApoA- 1 nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Redukcija LDL kolesterola nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je slijedio nakon 6 tjedana liječenja placebom, održana je i tijekom 12 tjedana kontinuiranog liječenja.

Jedan je bolesnik imao daljnje smanjenje LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%) nakon 6 tjedana liječenja dozom od 40 mg nakon dodatnog titriranja.

Tijekom produženog otvorenog liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg do 90 tjedana, kod 9 od ovih bolesnika smanjenje LDL kolesterola se održavalo u rasponu od -12,1% do -21,3%.

U sedmero bolesnika dječje i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, postotak redukcije LDL kolesterola (21,0%), ukupnog kolesterola (19,2%) i ne-HDL kolesterola (21,0%) nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bio je konzistentan s onim opaženim u gore spomenutom ispitivanju u djece i adolescenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i primarne kombinirane (miješane) dislipidemije te prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija: Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin brzo prodire u jetru koja je primarno mjesto sinteze kolesterola i klirensa LDL-a. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina veže se na bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se laktone smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se pri većim dozama. Geometrijska srednja vrijednost klirensa plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj je prijenosnik važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne skupine bolesnika:

Dob i spol: U odraslih osoba dob ili spol nemaju značajan klinički utjecaj na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom

bila je slična onoj u odraslih zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ u nastavku teksta).

Rasa: Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC-a i C_{max} rosuvastatina u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana AUC i C_{max} . Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Bubrežna insuficijencija: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije, uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi u ispitanika na hemodijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Jetrena insuficijencija: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem oštećenja jetrene funkcije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Međutim, dva ispitanika sa 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija: Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 do 17 ili 6 do 17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom dvogodišnjeg razdoblja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali poseban rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeće nuspojave nisu primijećene u kliničkim studijama, ali su primijećene na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: u studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa i štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su i učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost primijećena je kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je očita kod štakora sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnima za majku, pri sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
krospovidon (tip B)
hidroksipropilceluloza

natrijev hidrogenkarbonat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

laktoza hidrat
hipromeloza 6 Cp
titanijev dioksid (E 171)
triacetin
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Blisteri:
3 godine

HDPE bočice:
3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blisteri:
Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

HDPE bočice:
Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC-aluminijski blisteri:
28, 30, 56, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta

PVC/PVDC-aluminijski blisteri:
28, 30, 56, 90, 98, 100 filmom obloženih tableta

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem koji sadrži silikagel kao sredstvo za sušenje: 30, 100 filmom obloženih tableta.

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem s navojem/polipropilenskim zatvaračem s navojem sigurnim za djecu te zasebnim spremnikom koji sadrži silikagel kao sredstvo za sušenje: 30, 100, 250 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA UPROMET

Teva B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Epri 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-368649981

Epri 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-399406571

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14.01.2016./22.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. 7. 2023.