

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ROSIX 5 mg filmom obložene tablete  
ROSIX 10 mg filmom obložene tablete  
ROSIX 20 mg filmom obložene tablete  
ROSIX 40 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ROSIX 5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.  
ROSIX 10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.  
ROSIX 20 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.  
ROSIX 40 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

ROSIX 5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 45,72 mg laktoze hidrata.

ROSIX 10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 91,44 mg laktoze hidrata i 0,0288 mg boje allura red aluminium lake (E129).

ROSIX 20 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 182,88 mg laktoze hidrata.

ROSIX 40 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 234,45 mg laktoze hidrata, 0,9600 mg boje sunset yellow aluminium lake (E110) i 0,7440 mg boje ponceau aluminium lake (E124)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

ROSIX 5 mg tableta je žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 6 mm, s oznakom „5“ na jednoj strani.

ROSIX 10 mg tableta je blijedoružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 7 mm, s oznakom „10“ na jednoj strani.

ROSIX 20 mg tableta je tamnoružičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 9 mm s oznakom „20“ na jednoj strani.

ROSIX 40 mg tableta je crvena, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 10 mm s oznakom „40“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Liječenje hiperkolesterolemije

Primarna hiperkolesterolemija (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb) kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, kao dodatak dijeti, kad odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere (primjerice vježbanje, smanjenje težine) nije zadovoljavajuć.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, kao dodatak dijete i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. afereza LDL-kolesterola) ili u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni.

### **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

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

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Prije početka liječenja, bolesnik mora provoditi standardnu dijetu za snižavanje kolesterola i ona se mora nastaviti tijekom liječenja. Dozu treba prilagoditi u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

### **Liječenje hiperkolesterolemije**

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg ili 10 mg i uzima se peroralno jednom dnevno u bolesnika koji nisu uzimali statine, kao i u onih koji su prije prijelaza na rosuvastatin uzimali neki drugi inhibitor HMG-CoA reduktaze. Izbor početne doze je individualan i ovisi o vrijednosti kolesterola u krvi, drugim kardiovaskularnim rizicima kao i o mogućim nuspojavama. Povećanje doze može se provesti nakon 4 tjedna, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1.). S obzirom na povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8.), titriranje doze do najviše doze od 40 mg može 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 terapijski učinak i koji će se rutinski pratiti (vidjeti dio 4.4.). Kad se počinje primjenjivati doza od 40 mg, preporučuje se specijalistički nadzor.

### **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje, primjenjivana doza je bila 20 mg dnevno (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 za djecu i adolescente s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 5 mg dnevno.

- Kod djece u dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajena doza kreće se u rasponu od 5-10 mg peroralno jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- Kod djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajena doza kreće se u rasponu od 5-20 mg peroralno jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti kod 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.

### Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena maksimalna doza u djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 20 mg jednom 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 40 mg nisu prikladne za primjenu kod 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.

### **Stariji bolesnici**

U bolesnika starijih od 70 godina preporučuje se započeti liječenje s dozom od 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Druge prilagodbe doze s obzirom na godine nisu potrebne.

### **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega**

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporučena početna doza lijeka je 5 mg. U tih je bolesnika doza od 40 mg rosuvastatina kontraindicirana.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindicirana je primjena svih doza rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

### **Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre**

Nije bilo porasta sustavne izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Međutim, povećana sustavna izloženost zabilježena je u osoba kojima je broj bodova bio 8 i 9 (vidjeti dio 5.2.). U tih se bolesnika mora procijeniti stanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Nema iskustva s primjenom rosuvastatina u osoba kojima je broj bodova 9 i više.

Rosuvastatin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

### **Rasa**

Povećana sustavna izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.2.). U tih bolesnika preporučena početna doza rosuvastatina je 5 mg, a kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg.

### **Genski polimorfizam**

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

### **Doziranje u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju**

U bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju preporučena početna doza je 5 mg (vidjeti dio 4.4.). U nekih od tih bolesnika primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

### **Istodobno primijenjeni lijekovi**

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki 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 alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja rosuvastatinom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s rosuvastatinom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze rosuvastatina (vidjeti dio 4.5.).

### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Lijek se može primijeniti bilo kad u toku dana i neovisno o obroku.

### **4.3. Kontraindikacije**

Rosuvastatin je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnom bolešću jetre, uključujući i neobjašnjivo, trajno povišenje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povišenje tih vrijednosti 3 puta iznad normalnih vrijednosti
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- u bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istodobno uzimaju ciklosporin
- u bolesnika koji istodobno primaju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena fertile dobi koje ne koriste primjerene mjere kontracepcije.

Doza od 40 mg rosuvastatina kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu, a to su:

- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- pojava mišićne toksičnosti tijekom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zloupotreba alkohola
- okolnosti u kojima može doći do povišenja koncentracije lijeka u plazmi
- Azijati
- istodobna primjena fibrata.

(vidjeti dijelove 4.4., 4.5., 5.2.)

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika koji su primali visoke doze rosuvastatina, uglavnom 40 mg i bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija nije bila znak akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8.). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih poremećaja nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskog praćenja bolesnika u kojih se primjenjuje doza od 40 mg treba procijeniti i funkciju bubrega.

#### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija i, rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama višim od 20 mg. Zabilježeni su rijetki slučajevi rabdomiolize tijekom istodobne primjene ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5.) pa je stoga potreban oprez tijekom njihove istodobne primjene.

Nakon stavljanja lijeka u promet, kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize veća je za dozu od 40 mg rosuvastatina.

#### Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane kod prvog mjerenja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), mjerenje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno mjerenje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice, liječenje se ne smije započeti.

#### Prije liječenja

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore reduktaze HMG-CoA, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- mišićna toksičnost tijekom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- okolnosti u kojima može doći do povišenja koncentracija u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istodobna uporaba fibrata.

U ovih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice), liječenje ne treba započinjati.

#### Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, posebno kad su povezani s malaksalošću ili vrućicom. U takvih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta i manje u odnosu na gornju granicu). Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama uz pomno praćenje. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. 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. Kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirana je istodobna primjena doze od 40 mg rosuvastatina i fibrata (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Rosuvastatin se ne smije istodobno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, kao ni unutar 7 dana od prestanka uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika u kojih je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika treba savjetovati da hitno zatraži savjet liječnika ukoliko ima bilo kakve simptome slabosti mišića, boli ili osjetljivosti. Terapija statinom se može ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima, u kojima je potrebno produljiti sistemsku primjenu fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istovremenom primjenom rosuvastatina i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

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

#### Učinci na funkciju jetre

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, rosuvastatin s oprezom treba primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Preporučuje se prije početka liječenja i tri mjeseca nakon toga učiniti kontrolu parametara funkcije jetre. Liječenje rosuvastatinom treba prekinuti ili smanjiti dozu kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta više od gornje granice normalnih vrijednosti.

Učestalost prijave ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri primjeni doze od 40 mg.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom treba liječiti osnovnu bolest prije početka liječenja rosuvastatinom.

#### Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanu sustavnu izloženost rosuvastatinu u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

#### Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemsko izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale 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 i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze rosuvastatina u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena rosuvastatina s određenim inhibitorima proteaze, bez prilagodbe doze rosuvastatina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.).

#### Intersticijska bolest pluća



Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća tijekom liječenja nekim statinima, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivan kašalj i poremećaj općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako postoji sumnja u razvoj intersticijske bolesti pluća u bolesnika, liječenje statinom treba prekinuti.

### Šećerna bolest

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, dok u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu uzrokovati razinu hiperglikemije za koju je primjerena dijabetička skrb. Međutim, ovaj rizik prevladan je smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekid liječenja statinom. Bolesnike s rizikom (vrijednost glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER učestalost prijave šećerna bolest bila je 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/L.

### 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. 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 rosuvastatinom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene Rosix-a bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje Rosix-om u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

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 rosuvastatina potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

### Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici kod pedijatrijskih bolesnika u dobi 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin je ograničena 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 kliničkoj studiji na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja CK > 10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.8.).

### **Ostalo**

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

ROSIX 10 mg filmom obložene tablete sadrže boju allura red aluminium lake koja može izazvati alergijske reakcije.

ROSIX 40 mg filmom obložene tablete sadrže boje yellow aluminium lake i ponceau aluminium lake koje mogu izazvati alergijske reakcije.

#### **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 efluksni 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 istodobne primjene ciklosporina i rosuvastatina, vrijednosti AUC (površine ispod krivulje) rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta više 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 i rosuvastatina može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1).

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 temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5. Tablica 1).

##### **Gemfibrozil i ostali lijekovi za smanjenje vrijednosti lipida u krvi**

Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila ima za posljedicu dvostruko povećanje vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) i AUC rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.).

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuje se bilo kakva značajna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, dok 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. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kada se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg u kombinaciji s fibratima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Ovi bolesnici također trebaju započeti liječenje dozom od 5 mg rosuvastatina.

##### **Ezetimib**

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

##### **Antacidi**

Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kada se antacid primjenjivao 2 sata nakon rosuvastatina. Kliničko značenje te interakcije do sada nije ispitivano.



### Eritromicin

Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina imala je za posljedicu 20%-tno smanjenje  $AUC_{(0-t)}$  i 30%-tno smanjenje  $C_{max}$  rosuvastatina. Ta interakcija je vjerojatno posljedica povećanja motiliteta crijeva koje uzrokuje eritromicin.

### Enzimi citokroma P450

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni 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 značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibira 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, mora se prilagoditi doza rosuvastatina. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan 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 popratnih 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**

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
<b>Dvostruko ili veće povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC)</b>		
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, jedanput dnevno, 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 jedanput dnevno	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jedanput dnevno, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jedanput dnevno, 7 dana	5 mg jedanput dnevno, 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 u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
<b>Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko</b>		
Eltrombopag 75 mg OD, 10 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 ↑

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
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 ↑ **
<b>Sniženje izloženosti rosuvastatinu (AUC)</b>		
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 “↑”, sniženje kao “↓”.

\*\* Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer 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: Aleglitazar 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 višim dozama u bolesnika koji istodobno primjenjuju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid primjene ili titriranja doze rosuvastatina prema smanjivanju doze može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

#### **Oralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)**

Istodobna primjena rosuvastatina i oralnog kontraceptiva dovodi do povećanja AUC etinil estradiola za 26%, a norgestrela za 34%. Navedeno treba uzeti u obzir kad se određuje doza kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o mogućoj interakciji u žena koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, stoga se sličan učinak ne može isključiti. Međutim, navedena kombinacija korištena je u žena u kliničkim ispitivanjima i one su je dobro podnosile.

#### Ostali lijekovi

#### **Digoksin**

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

#### **Fusidatna kiselina**

Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (je li farmakodinamička ili farmakokinetička, ili oboje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu rosuvastatina treba prekinuti za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti 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.

##### Trudnoća

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

##### Dojenje

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

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem, treba uzeti u obzir da se tijekom primjene ovog lijeka može javiti omaglica.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave zabilježene tijekom primjene rosuvastatina su uglavnom blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika prekinulo je primjenu rosuvastatina 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 klasificirane je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često (između  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često (između  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (nemogućnost procjene iz dostupnih podataka).

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

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija		
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Endokrini poremećaji	šećerna bolest <sup>1</sup>				
Psihijatrijski poremećaji					depresija
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica			polineuropatija, gubitak pamćenja	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more), miastenija gravis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta					kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		proljevi
Poremećaji jetre i žuči			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mijalgija		miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza, sindrom sličan lupusu, puknuće mišića	artralgija	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				hematurija	
Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija	

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija				edem
Poremećaji oka					okularna miastenija

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

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

#### Opis odabranih nuspojava

##### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, većinom tubularna, primijećena je u bolesnika koji su bili liječeni rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u  $<1\%$  bolesnika tijekom liječenja s 10 mg i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su primjenjivali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

##### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza prijavljeni su u bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama višim od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze zabilježeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako se vrijednosti kreatin kinaze povećaju više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, liječenje rosuvastatinom treba prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

##### Učinci na funkciju jetre

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

*Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima:*

- poremećaji seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4.).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrenih i 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 referentne 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 kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

Nema posebnog načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je bolesniku pružiti simptomatsko liječenje i po potrebi provesti mjere održavanja funkcija organizma. Treba pratiti vrijednosti kreatin kinaze i jetrenih transaminaza. Hemodijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici), inhibitori HMG-CoA reduktaze, ATK oznaka: C10AA07.

#### Mehanizam djelovanja

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

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteina vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

#### Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol (LDL), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL). Smanjuje, također, ApoB, neHDL-kolesterol (neHDL), VLDL kolesterol (VLDL), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidi Tablicu 3.). Rosuvastatin smanjuje i omjere LDL/HDL, ukupni C/HDL, neHDL/HDL i ApoB/ApoA-I.



**Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovne vrijednosti)**

Doza (mg)	N	LDL	Total-C	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% potpunog odgovora postiže se za 2 tjedna. Potpuni odgovor se obično postiže za 4 tjedna i održava se nakon toga uz kontinuiranu terapiju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika (npr. bolesnici sa šećernom bolešću ili obiteljskom hiperkolesterolemijom).

Prema podacima iz kliničkih pokusa faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (EAS – European Atherosclerosis Society, 1998.). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg rosuvastatina, doseglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primjenjivao se rosuvastatin u dozi od 20-80 mg po ubrzanom planu titiranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titiranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titiranja doze, ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20-40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL iznosilo 22%.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u smanjenju vrijednosti triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4.).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definjirano rizikom prema Framinghamskom ispitivanju <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), primali su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije najveće 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 za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR ispitivanje imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za dozu od 40 mg rosuvastatina. Rosuvastatin u dozi od 40 mg treba 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), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starih 50 i više godina i žena starih 60 i više godina.

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

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

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom 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 koja je primala rosuvastatin 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 početnim rizikom 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 ( $p = 0,0003$ ) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 „bolesničkih godina“ iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ( $p = 0,076$ ).

U JUPITER ispitivanju 6,6% ispitanika u skupini koja je primala rosuvastatin i 6,2% ispitanika u placebo skupini prekinuli su ispitivanje zbog pojave nuspojava. Najčešće nuspojave koje su dovele do napuštanja ispitivanja bile su: mialgija (0,3% rosuvastatin, 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin, 0,02% placebo), i osip (0,02% rosuvastatin, 0,03% placebo). Najčešće nuspojave čiji je omjer bio viši ili jednak placebo bile su infekcije mokraćnog trakta (8,7% rosuvastatin, 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin, 7,2% placebo), bol u leđima (7,6% rosuvastatin, 6,9% placebo) i mialgija (7,6% rosuvastatin, 6,6% placebo).

#### Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom-kontroliranom 12-tjednom kliničkom ispitivanju ( $n = 176$ , 97 dječaka i 79 djevojčica) nakon kojeg je slijedila 40-tjedna ( $n = 173$ ; 96 dječaka i 77 djevojčica), otvorena faza titracije doze rosuvastatina, bolesnici starosti 10-17 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 je bilo 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% kod placeba.

Na kraju 40-tjedne, otvorene titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL kolesterola koja je niža od 2,8 mmol/L.

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

Rosuvastatin je ispitivan i u 2-godišnjem 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 jednom dnevno. Kod bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a kod bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosilo 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 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, placebo 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. U jednog bolesnika uslijedila je daljnja redukcija LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%) nakon 6 tjedana liječenja s 40 mg rosuvastatina poslije titriranja prema višim dozama.

Nakon produžetka otvorenog liječenja u 9 od tih bolesnika s 20 mg rosuvastatina do 90 tjedana, redukcija LDL kolesterola održavana je 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 je izuzela 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 oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

### Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-kolesterola. Volumen raspodjele rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se za bjelančevine plazme, uglavnom za albumin.

### Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Ispitivanja biotransformacije *in vitro* na ljudskim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metabolizam 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% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% se izluči u urinu nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi 19 sati i ne povećava se u većim dozama. Geometrijski srednja vrijednost ukupnog tjelesnog klirensa iznosi 50 l/h (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

Kod odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom bila je slična kao u odraslih dobrovoljaca (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija").

#### Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC i  $C_{max}$  rosuvastatina u krvi 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.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teškim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mmol/l) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

#### Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova imala su barem dvostruko povećanje sustavne izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima koji imaju više od 9 bodova.

#### 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 10-17 ili 6-17 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 2-godišnjeg razdoblja.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Uobičajene farmakološke studije sigurnosti primjene te studije određivanja genotoksičnog i kancerogenog potencijala nisu ukazale na poseban rizik za ljude. Nisu provedeni specifični testovi

procjene učinka na hERG. Neki od štetnih učinaka, koji nisu zabilježeni u kliničkim studijama, uočeni su na životinjskim modelima pri dozama sličnim onima u kliničkoj primjeni. Tako su u studijama toksičnosti ponovljenih doza uočene histopatološke promjene u jetri miševa i štakora te u manjem obimu promjene u žučnom mjehuru pasa (ne u majmuna), a kao posljedica farmakološkog učinka rosuvastatina. Toksičan učinak na testise majmuna i pasa uočen je pri višim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna u štakora, a očitovala se u smanjenoj veličini i masi mladunčadi i njihovu preživljavanju. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku i sustavnoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Tabletna jezgra:

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

krospovidon

magnezijev stearat

Film ovojnica:

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

triacetin

boja quinoline yellow aluminium lake (E104) za ROSIX 5 mg filmom obložene tablete

boja allura red aluminium lake (E129) za ROSIX 10 mg filmom obložene tablete

boja carmine (E120) za ROSIX 20 mg filmom obložene tablete

boja sunset yellow aluminium lake (E110) za ROSIX 40 mg filmom obložene tablete

boja ponceau aluminium lake (E124) za ROSIX 40 mg filmom obložene tablete

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

48 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

ROSIK 5 mg i 10 mg tablete: 28 (2x14) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

ROSIK 20 mg i 40 mg tablete: 28 (4x7) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ROSIX 5 mg tablete: HR-H-257992347  
ROSIX 10 mg tablete: HR-H-152331176  
ROSIX 20 mg tablete: HR-H-349123265  
ROSIX 40 mg tablete: HR-H-006785839

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 04. ožujka 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. svibnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2023.