

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Roswera 5 mg filmom obložene tablete*

Jedna Roswera 5 mg filmom obložena tableta sadrži 5 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

*Roswera 10 mg filmom obložene tablete*

Jedna Roswera 10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

*Roswera 20 mg filmom obložene tablete*

Jedna Roswera 20 mg filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

*Roswera 40 mg filmom obložene tablete*

Jedna Roswera 40 mg filmom obložena tableta sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
laktoza	41,90 mg	41,90 mg	83,80 mg	167,60 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

*Roswera 5 mg filmom obložene tablete*

Bijele, okrugle, lagano obostrano izbočene filmom obložene tablete s ukošenim rubovima i utisnutim brojem 5 na jednoj strani, promjera 7 mm.

*Roswera 10 mg filmom obložene tablete*

Bijele, okrugle, lagano obostrano izbočene filmom obložene tablete s ukošenim rubovima i utisnutim brojem 10 na jednoj strani, promjera 7,5 mm.

*Roswera 20 mg filmom obložene tablete*

Bijele, okrugle filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, promjera 10 mm.

*Roswera 40 mg filmom obložene tablete*

Bijele, obostrano izbočene filmom obložene tablete kapsulastog oblika, dimenzija 16 mm x 8,5 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

### **Liječenje hiperkolesterolemije**

Primarna hiperkolesterolemija (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb) u 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 zadovoljavajući.

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

### **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja u 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**

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

### Način primjene

Roswera se može uzimati u bilo koje vrijeme, neovisno o obroku.

### Doziranje

### **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 Rosweru 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.). Uzimajući u obzir povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8.), titriranje do maksimalne 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 dostići terapijski cilj 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 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 dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi 5-10 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi 5-20 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju 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.

#### 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 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 Roswera ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

#### **Starije osobe**

Bolesnicima starijima od 70 godina preporučuje se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u odnosu na godine.

#### **Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega**

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporuča se početna doza od 5 mg Roswere. Primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega. Primjena Roswere u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

#### **Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre**

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2.). U tih se bolesnika mora razmotriti procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Roswera je kontraindicirana u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### **Rasa**

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dio 4.3., 4.4. i 5.2.). U tih bolesnika preporučena početna doza Roswere iznosi 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.). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Roswere.

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

U bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg Roswere (vidjeti dio 4.4.).

U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena Roswere u dozi od 40 mg (vidjeti dio 4.3.).

### **Istodobno primijenjeni lijekovi**

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) kada se Roswera 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 zamjenskih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja Roswerom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Roswerom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Roswere (vidjeti dio 4.5.).

### **4.3. Kontraindikacije**

Roswera je kontraindicirana:

- 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 teško narušenom funkcijom 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 koriste primjerene kontraceptivne mjere.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rhabdomiolizu.

To su:

- umjereno narušena funkcija bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min),
- hipotireoza,
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja,
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom,
- zloupotreba alkohola,
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi,
- Azijati,
- 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, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8.). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

#### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mijalgija, miopatija i, rijetko, rhabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu Roswere, ali osobito dozu veću od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rhabdomiolize pri upotrebi ezetimiba sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5.) te je stoga potreban oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i ezetimiba.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rhabdomiolize povezane s Roswerom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

### *Određivanje kreatin kinaze*

Kreatin kinaza (CK) se ne smije određivati nakon napornoga 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 određivanja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje ne smije započeti.

### *Prije liječenja*

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

- narušena funkcija bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotreba alkohola
- dob viša od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istodobna primjena fibrata.

U tih 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 normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati.

### *Za vrijeme liječenja*

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza.

Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Kad se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrata na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje Roswere ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji 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 Rosweru 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 Roswere i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Roswere i fibrata ili niacina treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 30 mg ili 40 mg i fibrata (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Roswera se ne smije davati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u

bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5.). Bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate liječniku ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića na dodir.

Terapija statinom može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom Roswere i fusidatne kiseline treba razmotriti individualno i pod strogim liječničkim nadzorom.

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

#### Miastenija gravis

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

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

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

#### Učinci na jetrenu funkciju

Kao i kod drugih inhibitora reduktaze HMG-CoA, Rosweru treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju pretjerane količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga učiniti pretrage jetrene funkcije. Roswera se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti.

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

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

#### Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 5.2.).

#### Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavikom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom Roswere u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze Roswere u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena Roswere s određenim inhibitorima proteaze, bez prilagodbe doze Roswere (vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.).

#### Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim

statinima, posebice 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 da je bolesnik razvio intersticijsku bolest 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 pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti 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 je učestalost prijave dijabetes melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika u kojih je vrijednost glukoze u krvi 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 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 kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata 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 ispitivanja u odraslih (vidjeti dio 4.8.).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Roswera filmom obložene tablete sadrže laktozu.

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

### **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 Roswera 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 rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih ispitanika (vidjeti Tablicu 1). Roswera je kontraindicirana 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<sub>max</sub> rosuvastatina. Istodobna primjena Roswera i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze Roswera na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5., Tablica 1).

*Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida:* Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem C<sub>max</sub> i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.).

Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija ne očekuje se bilo kakva 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. Do toga vjerojatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozi 40 mg s fibratima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju sa 5 mg Roswere.

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

*Antacidi*: Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitala.

*Eritromicin*: Istodobno uzimanje rosuvastatina i eritromicina rezultira 20%-tnim smanjivanjem površine ispod krivulje (AUC (0-t)) i 30%-tnim smanjivanjem 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* studija 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 (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

*Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1)*: Kada se Roswera mora primjenjivati zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza Roswere. Započinje se s dozom Roswere od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu Roswere treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze Roswere od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg Roswere s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg Roswere 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	Promjene AUC rosuvastatina *
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑



mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD 15 dana		
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/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg 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 ↑

#### **Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko**

<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjene AUC rosuvastatina</b> *
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)**

<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjene AUC rosuvastatina</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 “↑”, 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: Aeglitazar 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 titiranje Roswere prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze može rezultirati smanjivanjem

INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

**Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL):** Istodobna primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje 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 temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

*Fusidatna kiselina:* Rizik od pojave miopatije uključujući rabdomiolizu može biti povećan istodobnom primjenom sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oboje) je još uvijek nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju. Ako je liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje rosuvastatinom se mora prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također 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**

Roswera je kontraindicirana 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 Roswerom. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti.

##### Dojenje

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u humano 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 sa strojevima. Na temelju farmakodinamičkih svojstava malo je vjerojatno da bi Roswera mogla utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom su u pravilu bili blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali Rosweru povuklo se iz istraživanja 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: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	dijabetes mellitus <sup>1</sup>				
<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), rabdomioliza, sindrom nalik	artralgija	poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom, imunološki

			lupusu, ruptura mišića		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

<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.

**Učinci na bubrežnu funkciju:** Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili 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 i 20 mg te u približno 3% koji su uzimali 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 bubrežne bolesti.

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, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko rabdomioliza prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a osobito s dozom višom od 20 mg.

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

**Učinci na jetru:** Kao i 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 bubrežnih nuspojava 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  $>10$  x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni

simptomi poslije tjeleovježbe 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

Nema posebnog liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesnika treba liječiti simptomatski i po potrebi uvesti potporne mjere. Moraju se nadzirati funkcija jetre i vrijednosti CK. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, 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 snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini 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-C), ukupni kolesterol (ukupni C) i trigliceride (TG) te povećava HDL-kolesterol (HDL-C). Smanjuje, također, ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-C), VLDL kolesterol (VLDL-C), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere neHDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

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

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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon 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 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 bolesti 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-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society -EAS, 1998. godine). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

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

U jednom otvorenom kliničkom pokusu po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih bolesnika) sa homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

U jednoj kliničkoj studiji s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL-C 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 (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), primali 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 za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR studiju imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg.

Rosuvastatin 40 mg se smije propisati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2.).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (engl. *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 studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (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 mijalgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

#### Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebo 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 IIV, djevojčice u 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 placebo.

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.).

Ovo ispitivanje ( $n = 176$ ) nije bilo pogodno 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. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina ( $n=64$ ) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a u 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 placebo, 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 placebo, 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 placebo. 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 placebo. Redukcija LDL kolesterola nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je slijedio nakon 6 tjedana liječenja placebo, održana je i tijekom 12 tjedana kontinuiranog liječenja. U jednog je bolesnika došlo do dodatnog smanjenja vrijednosti LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%) nakon 6 tjedana liječenja s 40 mg rosuvastatina nakon povećanja doze.

U 9 od tih bolesnika se u otvorenoj produženoj fazi liječenja s 20 mg rosuvastatina do 90 tjedana smanjenje LDL kolesterola održalo 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 peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.



### **Distribucija**

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina vezuje se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

### **Biotransformacija**

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s 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 lakton 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% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens 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 prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

### **Linearnost**

Sistemna 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 ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Čini se da je izloženost u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom slična ili niža od one u odraslih bolesnika s dislipidemijom (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“ u tekstu niže).

#### **Rasa**

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (Area Under Curve, AUC) i maksimalne koncentracije (C<sub>max</sub>) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od pripadnika bijele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele rase i pripadnika crne rase.

#### **Narušena funkcija 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 teško narušenom 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 ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

#### **Narušena funkcija 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-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj 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-Poughovoj 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 10-17 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**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenosti. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su u miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena u majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očita u štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

celuloza, mikrokristalična  
laktoza  
krospovidon  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### *Film ovojnica*

kopoli (butadien/metakrilat), lužnati  
makrogol 6000  
titanijev dioksid (E171)  
laktoza hidrat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

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

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

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

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 60 i 90 filmom obloženih tableta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Roswera 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-125759280  
Roswera 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-410410640  
Roswera 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-284638256  
Roswera 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-591514638

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

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. siječnja 2020.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05. lipnja 2023.