

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

COLNAR-SANOVEL 20mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:

Секоја таблета содржи 20mg росувастатин (во облик на росувастатин калциум)

Екципиенси:

Лактоза (безводна) 136,8 mg

За целосна листа на екципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Бело обоена, необележана таблета со тркалезна форма.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Терапија на хиперхолестеролемија

Возрасни, адолесценти и деца од 10 години и постари со примарна хиперхолестеролемија (со исклучок на хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) како дополнителна мерка заедно со диета, во случаи кога диетата и другите нефармаколошки третмани (вежби, намалување на тежина) сами по себе не се доволни.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како додаток на диета и други мерки за намалување на липидите (на пр. LDL афереза) или кога таквите третмани не се соодветни.

Превенција на кардиоваскуларни оштетувања

Превенцијата на големи кардиоваскуларни оштетувања кај пациенти за кои се смета дека имаат висок ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан, како додаток за корегирање на другите ризик фактори.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Пред иницијалниот третман, на пациентот треба да му се советува соодветна диета која треба да продолжи и за време на терапијата. Дозите се индивидуални за секој пациент, во зависност од целта на терапијата и одговорот на пациентот, а во согласност со усвоените водичи.

Терапија на хиперхолестеролемија

Препорачаната почетна доза е 5 mg перорално еднаш дневно кај пациенти кои претходно не примале статини и препорачаната доза е 5 до 10 mg перорално еднаш дневно кај пациенти веќе лекувани со друг HMG-CoA редуктаза инхибитор. Прилагодувањето на дозата може да се направи по период од 4 недели (види дел 5.1).



Проценка од специјалист (кардиолог или ендокринолог) се препорачува за доза над 20 mg. Земајќи го во предвид фактот дека можноста за појава на несакани ефекти може да се зголеми при доза од 40 mg во споредба со пониските дози (види дел 4.8), финалната титрација до максималната доза од 40 mg треба да се примени само кај пациенти со тешки хиперхолестеролемии со висок кардиоваскуларен ризик (не вклучувајќи хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија), кај кои терапијата со 20mg не постигнала ефект. Кај овие пациенти се препорачува рутинско следење (види дел 4.4). Мониторинг од страна на специјалист се препорачува при терапија со доза од 40 mg, како и во почетниот период на третманот поради можната појава на несакани реакции.

Превенција на кардиоваскуларни оштетувања

Во студијата за намалување на ризикот за појава на кардиоваскуларни оштетувања, беше употребувана доза од 20mg дневно (види дел 5.1).

Начин на употреба:

COLNAR-SANOVEL, може да биде даден во било кое време од денот со или без храна. Доза од 5 mg може да биде земена како COLNAR-SANOVEL 5 mg филм-обложена таблета или со кршење на COLNAR-SANOVEL 10 mg филм-обложена таблета, која има разделна црта.

Специјални популации:

Ренална инсуфициенција:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благи до умерени бубрежни оштетувања. Употребата на COLNAR-SANOVEL кај пациенти со тешко бубрежно оштетување е контраиндицирано за сите дози (види дел 4.3 и дел 5.2). Кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (креатинин клиренс <60 ml/min) се препорачува почетна доза од 5mg. Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со умерено бубрежно оштетување.

Хепатална инсуфициенција:

Не беше забележано зголемување на системската изложеност на росувастатин кај лица со Child-Pugh вредности 7 или пониски. Сепак, зголемена системска изложеност беше забележана кај лица со Child-Pugh вредности од 8 и 9 (види дел 5.2). Кај овие пациенти, потребна е проверка на бубрежната функција (види дел 4.4). Не постои искуство кај лицата со Child-Pugh вредности поголеми од 9. COLNAR-SANOVEL е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (види дел 4.3).

Педијатриска популација:

Употребата кај педијатриската популација треба да се спроведува само под надзор на специјалист.

Деца и адолесенти на возраст од 10 до 17 години (кај момчиња со Tanner стадиум \geq II и кај девојчиња кај кои изминала најмалку една година по започнување на менструалниот циклус)

Вообичаена почетна доза е 5mg дневно. Вообичаениот опсег на дозирање е 5-20mg земени перорално еднаш дневно.

Титрацијата треба да биде спроведена во согласност со индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти, согласно со водичите за третман на педијатриската популација (види дел 4.4). Децата и адолесцентите треба да се постават на стандардна диета за намалување на холестеролот пред да се започне терапијата со росувастатин. Оваа диета треба да продолжи и во тек на терапијата со росувастатин.

Безбедноста и ефикасноста на дози поголеми од 20mg не биле проучувани кај оваа популација.

Таблетите од 40 mg не се соодветни за употреба кај педијатриските пациенти.

Деца помлади од 10 години:

Искуството кај деца со хомозиготна хиперхолестеролемија е лимитирано на мал број на деца помеѓу 8 години и постари. Според тоа, COLNAR-SANOVEL не се препорачува за употреба кај деца помлади од 10 години.

Употреба кај постари лица

Кај пациенти постари од 70 години, се препорачува почетна доза од 5mg (види дел 4.4). Не е потребно дополнително прилагодување на дозата во зависност од возраста.

Друго

Раса

Зголемена системска изложеност беше забележана кај лицата со Азиско потекло (Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец и Кореец) (види дел 4.3, дел 4.4 и дел 5.2). Кај овие пациенти со Азиско потекло се препорачува почетна доза од 5mg. Дозата од 40mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

Генетски полиморфизми

Специфичните типови на генетски полиморфизми се познати по тоа дека можат да ја зголемат изложеност на росувастатин (види дел 5.2). Затоа се препорачува помала доза на росувастатин за пациенти за кои е познато дека имаат од овие специфични типови на полиморфизам.

Доза кај пациенти со предиспонирачки фактори за развој на миопатија

Препорачаната почетна доза е 5mg за пациенти со предиспонирачки фактори на миопатија (види дел 4.4). Доза од 40mg е контраиндицирана кај некои од овие пациенти (види дел 4.3).

Истовремена терапија

Росувастатин е супстрат на разни транспортер протеини (на пр. OATP1B1 и BCRP). Ризикот од миопатија (вклучувајќи рабдомиолиза) е зголемен кога COLNAR-SANOVEL е администриран истовремено со лекови кои можат да ја зголемат плазма концентрацијата на росувастатин поради интеракцијата со овие транспортер протеини (на пр. циклоспорин и соодветни протеиназа инхибитори вклучувајќи комбинации од ритонавир со атазанавир, лопинавир и/или типранавир), (види Дел 4.4 и 4.5). Кога е возможно, треба да користат други лекови, и ако е неопходно, времено да се прекине терапијата со COLNAR-SANOVEL. Во ситуации каде коадминистрацијата на овие лекови со COLNAR-SANOVEL е неизбежна, потребно е внимателно да се процени користа и ризикот на истовремениот третман со COLNAR-SANOVEL и внимателно да се прилагоди дозата (види дел 4.5).

4.3. Контраиндикации

COLNAR-SANOVEL е контраиндициран:

- кај пациенти со хиперсензитивност на росувастатин или на некоја од помошните состојки;
- кај пациенти со активно заболување на црниот дроб вклучувајќи и необјасниви и перзистентни зголемувања на серумските трансминази како и секое зголемување на серумските трансминази кое е три пати повисоко од горната нормална граница (ULN);
- кај пациенти со тешки бубрежни заболувања (креатинин клиренс <30 ml/min).



- кај пациенти со миопатија;
 - кај пациенти кои се истовремено на терапија со циклоспорин;
 - за време на бременост и доење и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветна контрацептивна заштита;
- Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациентите со предиспонирачки фактори за миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:
- умерени бубрежни нарушувања (кратинин клиренс < 60 ml/min);
 - хипотироидизам;
 - лична или фамилијарна историја на наследно мускулно нарушување;
 - претходна историја на мускулна токсичност при употреба на некој друг HMG-CoA редуктаза инхибитор или фибрати;
 - злоупотреба на алкохол;
 - ситуации каде што може да дојде до зголемување на плазматските концентрации на лекот;
 - пациенти со Азиско потекло;
 - истовремена употреба на фибрати.
- (види дел 4.4, 4.5 и 5.2)

COLNAR-SANOVEL 40 mg е контраиндициран кај пациенти помлади од 18 години.

4.4. Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Ефекти на бубрезите

Кај пациенти лекувани со поголеми дози на росувастатин, најчесто доза од 40 mg, беше забележана појава на протеинурија, која е детектирана со тестирање со мерно стапче и најчесто има тубуларно потекло. Во повеќето случаи таа била транзитрна или интермитентна. Не се покажало дека протеинуријата е предиктор за некое акутно или прогресивно бубрежно заболување (види дел 4.8). Пријавувањето на сериозни ренални состојби во пост маркетиншките студии е поголемо при употреба на доза од 40mg. Потребно е испитување на реналната функција за време на рутинското следење на пациентите третиран со доза од 40mg.

Ефекти на скелетната мускулатура

Ефекти на скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија и поретко рабдомиолиза биле забележани кај некои пациенти третирани со росувастатин во сите дози, а особено при дози повисоки од 20mg. Многу ретки случаи на рабдомиолиза биле забележани при употреба на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Не може да се исклучи постоењето на фармакодинамска интеракција (види дел 4.5) па потребна е претпазливост при нивна комбинирана употреба.

Како што е случај и со другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, при постмаркетиншкиот период било утврдено дека стапката за развој на рабдомиолиза поврзана со употреба на росувастатин е повисока при доза од 40mg.

Ретки се случаите на имунолошки посредувана некротизирачки миопатија (IMNM), за време или после третманот со статини вклучувајќи го и росувастатин. IMNM клинички се карактеризира со мускулна слабост и покачена серум креатинин киназа, која се повлекува со прекин на третманот со статини. Може да бидат потребни дополнителни невромускулни и серолошки тестови и имunosупресивен третман.

Мерење на креатин киназа



Нивото на креатин киназа (СК) не треба да се одредува по напорен тренинг или во присуство на други фактори кои може да доведат до покачување на СК што може да попречи на интерпретацијата на резултатот. Ако СК нивоата се значително зголемени од основните (повеќе од 5 пати од горната нормална граница (ULN), потребно е да се спроведе тест за потврдување во период од 5 до 7 дена. Ако повторениот тест потврди вредност на СК над базната линија која е повеќе од 5 пати од ULN, третманот не треба да се започнува.

Пред терапија

Росувастатин како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори, треба да биде препишан со претпазливост кај пациенти со predisponирачки фактори за развој на миопатија/ рабдомиолиза. Ови фактори вклучуваат:

- бубрежни заболувања;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја за наследни мускулни нарушувања;
- претходна историја за мускулно оштетување од некои други HMG-CoA редуктаза инхибитори или фибрати (гемфиброзил, фенофибрати);
- зависност од алкохол;
- возраст поголема од 70 години;
- состојби кога може да се забележи зголемено ниво на росувастатин во плазмата (види дел 4.2, 4.5 и 5.2);
- истовремена употреба на фибрати (гемфиброзил, фенофибрат).

Кај овие пациенти треба внимателно да се процени користта од ризикот на терапијата и се препорачува клиничко следење на состојбата. Ако нивото на СК е значајно покачено од нормалното (повеќе од 5 пати од ULN) не треба да се започне со терапија.

За време на терапијата

На пациентите треба да им се советува веднаш да пријават ако почувствуваат необјаслива мускулна болка, слабост или грчеви особено ако се поврзани со општа слабост или треска. Кај овие пациенти треба да се измери нивото на СК. Терапијата треба да се прекине ако нивото на СК е значително покачено (повеќе од 5 пати од ULN) или мускулните симптоми се сериозни и предизвикуваат неудобност (дури и ако нивото на СК е \leq од 5 пати од ULN). Доколку симптомите се повлечат и нивоата на СК се вратат во нормала потребно е да се земе во предвид повторно воведување на росувастатин или примена на најниската можна доза од друг HMG-CoA редуктаза инхибитор, но со постојано мониторирање. Не е потребно рутинско мониторирање на нивото на СК кај асимптоматски пациенти.

За време на клиничките испитувања не беа пронајдени докази за зголемени ефекти на скелетната мускулатура кај малиот број на пациенти третирани со росувастин и истовремена терапија. Сепак, зголемувањето на инциденцата од миозитис и миопатии е воочена кај пациенти кои примаат други HMG-CoA редуктаза инхибитори заедно со деривати на фибрична киселина вклучувајќи гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални средства, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од можни миопатии кога ќе се даде истовремено со некои HMG-CoA редуктаза инхибитори. Според тоа не се препорачува комбинирање на росувастатин и гемфиброзил. При комбинирана употреба на росувастатин со фибрати или ниацин потребно е да се процени беневитот од подобрената контрола на нивото на липиди од потенцијалниот ризик на комбинираната терапија. Дозата од 40 mg е контраиндицирана при истовремена употреба на фибрати (гемфиброзил, фенофибрат) (види дел 4.5 и дел 4.8).



Росувастин не треба да се употребува кај пациенти со акутна сериозна состојба која наведува на миопатија или предиспонира развој на бубрежна слабост како резултат на рабдомиолиза (на пример: сепса, хипотензија, голема операција, траума, тешки метаболички, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани грчеви).

Ефекти на црниот дроб

Како и другите HMG-CoA редуктаза инхибитори и росувастин се користи со претпазливост кај пациенти кои консумираат големи количина на алкохол и/или имаат историја на некое заболување на црниот дроб.

Се препорачува тестирање на функцијата на црниот дроб пред почеток на терапијата и по три месеци од третманот. Терапијата со росувастин треба да се прекине или да се намали неговата доза доколку нивото на серумските трансминази е зголемено три пати од горната нормална граница. Стапката на појава на сериозни хепатални нарушувања (кои вклучуваат главно покачени хепатални трансминази) во постмаркетиншкиот период е повисока при употреба на доза од 40mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотироидизам или нефротски синдром, пред да се започне со терапија со росувастин првенствено треба да се третира постоечкото заболување.

Дијабетес мелитус

Некои докази покажуваат дека росувастин може да ги зголеми HbA1c и гликоза во крвта кај некои пациенти, како и другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза. При употреба на росувастин кај пациентите со висок ризик за развој на дијабетес, забележана е зачестеност на дијабетес.

Третманот со росувастин го зголемува ризикот за дијабетес кај пациенти со гликоза на гладно 100-125 mg / dl (види дел 4.8).

Раса

Фармакокинетските студии покажуваат зголемување на системската изложеност кај лица од Азиско потекло (Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец и Кореец) во споредба со оние од Кавкаско потекло (види дел 4.2, дел 4.3 и 5.2)

Протеаза инхибитори

Зголемена системска изложеност на росувастин е забележана кај пациенти кои примаат росувастин истовремено со разни протеаза инхибитори во комбинација со ритонавир. Треба да се разгледа користа за намалување на липидите со употреба на росувастин кај пациенти со ХИВ, кои добиваат протеазни инхибитори и веројатноста за зголемување на плазматските концентрации на росувастин и понатамошно титрирање на дозата на росувастин кај пациенти третирани со протеазни инхибитори. Истовремената употреба со одредени протеаза инхибитори не се препорачува освен ако дозата на росувастин не е прилагодена (види дел 4.2 и 4.5).

Интерстицијално заболување на белите дробови

Исклучителни случаи на интерстицијални заболувања на белите дробови беа забележани при употреба на некои статини, особено при долготрајна терапија (види дел 4.8). Пријавените симптоми вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежината и треска). Доколку постојат сомнежи дека пациентот има развиено интерстицијално заболување на белите дробови, треба да се прекине терапијата со статини.

Педијатриска популација



Покачувањето на линеарен раст (висина), тежина, BMI (индексот на телесна маса) и секундарните карактеристики на сексуалното созревање според Tanner кај педијатриски пациенти од 10 до 17-годишна возраст кои земале росувастатин е ограничено на период од една година. По години на студиски третман, утврдено е дека нема никаков ефект врз растот, тежината, BMI или сексуалното созревање (види дел 5.1). Клиничкото искуство кај деца и адолесценти е ограничено и долготрајните ефекти на росувастатин (> од 1 година) врз пубертетот не се познати.

За време на клиничките испитувања кај деца и адолесценти кои беа на терапија со росувастатин во период од 52 недели, беа забележани почести покачувања на СК > 10 пати ULN и мускулните симптоми по вежбање или зголемена физичка активност во споредба со возрасни (види дел 4.8).

Нетолеранција на лактоза

Пациенти со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Lapp лактаза или глюкоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Ефектот на истовремена употреба на други лекови и росувастатин

Инхибитори на транспортер протеини: Росувастатин е супстрат на одредени протеин транспортери, вклучувајќи го и хепаталното навлегувањето на транспортерот OATP1B1 и истиснувањето на транспортерот BCRP. Истовремена употреба на росувастатин со лекови кои се инхибитори на овие транспортер протеини може да резултира со зголемување на росувастатин плазматските концентрации и зголемен ризик од миопатија (види дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

Циклоспорин:

При истовремена терапија на росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC биле во просек 7 пати повисоки од оние забележани кај здрави волонтери (види Табела 1). Росувастатин е контраиндициран кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин (види дел 4.3). Истовремената апликација не влијае на плазматските концентрации на циклоспорин.

Протеаза инхибитори: Иако точниот механизам на интеракција е непознат, истовремена употреба на протеаза инхибитори силно може да ја зголеми изложеноста на росувастатин (види Табела 1). При една фармакокинетска студија, беше утврдено дека истовремената администрација на 10 mg росувастатин и комбиниран производ од два протеаза инхибитори (300 mg атазанавир / 100 mg ритонавир) кај здрави волонтери е поврзана со зголемување на рамнотежната AUC и C_{max} на росувастатин за три пати, и седум пати соодветно. Според тоа истовремената употреба на росувастатин и некои комбинации на протеаза инхибитори треба да се следат внимателно и прилагодувањето на дозата на росувастатин треба да е врз основа на очекуваното зголемување на росувастатин експозицијата (види дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

Гемфиброзил и други производи за намалување на липидите:

Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил резултира со 2 пати зголемување на росувастатин C_{max} и AUC (види дел 4.4).

Врз основа на податоците од специфични студии на интеракција, фармакокинетска значајна интеракција со фенофибрат не се очекува, но сепак може да се случи фармакодинамска интеракција. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и други дози



за намалување на липидите, (> или еднаква на 1g/ден) на ниацин (никотинска киселина) го зголемуваат ризикот од миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, веројатно затоа што тие може да предизвикаат миопатија и кога се даваат сами. Доза од 40mg е контраиндицирана при истовремена употреба со фибрати (гемфиброзил и фенофибрат) (види дел 4.3 и 4.4). Терапијата кај овие пациенти треба да се започне со доза од 5 mg.

Езетимиб: При истовремената употреба на 40mg росувастатин и 10 mg езетимиб не се менува нивото на AUC. Истовремената употреба на 10mg росувастатин и 10mg езетимиб резултира со 1,2 пати зголемување на AUC на росувастатин кај хиперхолестеролемични субјекти (Табела 1). Сепак не може да се исклучи постоење на фармакодинамска интеракција, во смисол на несакани дејства помеѓу росувастатин и езетимиб (види дел 4.4)

Антацид:

Симултано дозирање на росувастатин со антацидна суспензија која содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше со намалување на росувастатин плазматската концентрација од приближно 50%. Овој ефект е ублажен кога антацидот се дозира 2 часа по земањето на росувастатин. Клиничкото значење на оваа интеракција не е проучено.

Еритромицин:

Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин резултираше со 20% намалување на AUC и 30% намалување на C_{max} на росувастатин. Се смета дека оваа интеракција е предизвикана од зголемувањето на мотилитетот на цревата под дејство на еритромицин.

Цитохром P450 ензими:

Резултатите од ин витро и ин виво студиите покажуваат дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту индуктор на цитохром P450 изоензимите. Покрај тоа, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Клинички значајни интеракции не се забележани меѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Интеракциите кои барат корекција на дозата на росувастатин (види, исто така, Табела 1):

Кога е потребно да се ко-администрира росувастатин со други лекови, кои се познати дека ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозите на росувастатин треба да се прилагодат. Започнете со 5mg еднаш дневно доза на росувастатин доколку се очекува зголемување на изложеноста (AUC) приближно од 2 пати или повеќе. Максималната дневна доза на росувастатин треба да биде прилагодена така што изложеноста на росувастатин да не ја надмине онаа при дневна доза 40mg росувастатин без интеракции на лекови, на пример доза од 20 mg росувастатин со гемфиброзил (1,9 пати поголема) и доза 10 mg на росувастатин со комбинација ритонавир / атазанавир (3,1 пати поголема).



Табела 1 Ефекти од коадминистрација на лекови при изложенот со росувастатин (AUC; според намалување на големината) од објавени клинички испитувања

Интеракција режим на дозирање	Режим на дозирање на росувастатин	Промени во росувастатин AUC*
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеци	10 mg OD, 10 дена	7.1-пати ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, единечна доза	3.1- пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена	20 mg OD, 7 дена	2.1- пати ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	80 mg, единечна доза	1.9- пати ↑
Елтромбопаг 75 mg OD, 10 дена	10 mg, единечна доза	1.6- пати ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена	10 mg OD, 7 дена	1.5- пати ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена	10 mg, единечна доза	1.4- пати ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не се достапни	1.4- пати ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дена	10 mg, единечна доза	** 1.4- пати ↑
Езетимибе 10 mg OD, 14 дена	10 mg, OD, 14 дена	** 1.2- пати ↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дена	10 mg, единечна доза	↔
Алегитазар 0.3 mg, 7 дена	40 mg, 7 дена	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дена	10 mg, единечна доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дена	10 mg, 7 дена	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дена	20 mg, единечна доза	↔
Кетконазол 200 mg BID, 7 дена	80 mg, единечна доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дена	80 mg, единечна доза	↔
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	80 mg, единечна доза	28% ↓
Баикалин 50 mg TID, 14 дена	20 mg, единечна доза	47% ↓

* Податоците кои се дадени како промена x-пати претставуваат едноставен однос помеѓу коадминистрација и росувастатин даден единечно. Податоците дадени како % промена претставуваат % разлика во однос на росувастатин сам.

Зголемувањето е означено како "↑", нема промена како "↔", намалување како "↓".

** Неколку студии за интеракција се вршени на повеќе дози на Росувастатин, табелата го покажува најзначајните сооднос

OD = еднаш дневно; BID = два пати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно



Ефектот на росувастатин на ко-администрирани лекови

Антагонисти на витамин К:

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при започнување на третманот или при титрирање заради зголемување на дозата на росувастатин кај пациенти третирани истовремено со витамин К антагонисти (на пример, варфарин или друг кумарински антикоагуланс) може да резултира со зголемување на INR -International Normalised Ratio. Прекинот на терапијата или намалувањето на дозите на росувастатин може да резултира со намалување на INR. Во такви ситуации, се препорачува соодветно следење на INR.

Орални контрацептиви / хормонска заместителна терапија (HRT): Истовремената употреба на росувастатин и некои орални контрацептиви резултирале со зголемување на етинил естрадиол и норгестрел AUC за 26% и 34%, соодветно. Овие зголемени плазматски нивоа треба да се земат во предвид при изборот на дозата за орална контрацепција. Не се достапни фармакокинетски податоци за индивидуи кои земале истовремено росувастатин и заместителна хормонска терапија па затоа не може да се исклучи сличен ефект. Меѓутоа, оваа комбинација многу се употребува кај жени во клинички испитувања и добро се поднесува.

Други лекови: Врз основа на податоците добиени од специфичните студии за интеракции не се очекуваат клинички значајни интеракции со дигоксин.

Педијатриска популација: Студии за интеракции се спроведени само кај возрасни. Степенот на интеракции кај детската популација не е познат.

4.6 Бременост и доене

Бременост категорија: X

Жени со потенцијал за раѓање / контрола на раѓање (контрацепција)

Жените со потенцијал за раѓање треба да користат соодветни контрацептивни мерки. Ако жената забремени за време на користење на овој лек, третманот треба да се прекине веднаш.

Бременост

COLNAR-SANOVEL е контраиндициран во бременоста. Бидејќи холестеролот и други производи на биосинтезата на холестерол се од суштинско значење за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктазата ја надминува користа од терапијата за време на бременоста.

Доене

COLNAR-SANOVEL е контраиндициран при лактација.

Росувастатин се излучува во млекото на стаорците. Нема податоци за излучувањето во млекото кај луѓето (види дел 4.3).

Плодност

Студиите кај животни не обезбедуваат доволно докази за репродуктивна токсичност (види дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието на росувастатин врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, врз основа на

фармакодинамските својства на росувастатин не се очекува да има влијание врз оваа способност. При возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека може да се појави вртоглавица за време на третманот.

4.8. Несакани ефекти

Несаканите дејства кои беа забележани при терапија со росувастатин се главно благи и минливи. За време на контролираните клинички студии, кај помалку од 4% од пациентите третирани со росувастатин беше прекинато лекувањето поради несакани дејства.

Несаканите дејства кои може да настанат при терапија со росувастатин се класифицирани во следните групи по фреквенција на појавување:

многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија

Нарушување на имуниот систем

Ретки: хиперсензитивни реакции вклучувајќи и ангиоедем

Ендокрини нарушувања

Чести: Диабетес мелитус¹

Психијатриски нарушувања

Непознато: депресија

Нарушување на нервниот систем

Чести: главоболки, вртоглавици

Многу ретки: полинеуропатија, губење на меморија

Непознати: нарушување на сонот

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Непознати: кашлица, диспнеа

Гастро-интестинални нарушувања

Чести: констипација, гадење, стомачна болка

Ретки: панкреатит

непознати: дијареа

Хепато-билијарни нарушувања

Ретки: зголемени хепатални трансминази

Многу ретки: жолтица, хепатитис

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

Невообичаени : пруритис, осип, уртикарија

Непознати: Stevens-Johnson синдром

Нарушување на мускулно-скелетните и сврзни ткива

Чести: миалгија

Ретки: миопатија (вклучително миозитис), рабдомиолиза



Многу ретко: артралгија

Непознати : имуно-медиаторни некротизирачки миопатии

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: хематурија

Нарушувања на репродуктивен систем и гради

Многу ретко: гинекомастиа

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Чести: астениа

Непознати: едем

¹ Забележано во Јупитер студијата (вкупната инциденца била 2,8% кај групата третирана со росувастатин и 2,3% кај плацебо групата) главно кај пациентите со вредности за гликоза на гладно 100-125 mg/dl.

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, несаканите дејства на росувастатин се дозно зависни.

Бубрежни ефекти:

Кај пациентите третиран со росувастатин беше забележана појава на протеинурија, откриена со тестирање со мерно стапче и најчесто има тубуларно потекло. Промени во вредноста на протеините во урината од немање протеини или во трагови до ++ или повеќе беа забележани кај <1% од пациентите во некој период во текот на третманот со 10mg и 20mg, а во околу 3% од пациентите третиран со 40 mg. Беше забележан мал пораст во промената на протеини од немање или во трагови до + при доза од 20 mg. Во повеќето случаи, протеинуријата се намалува или исчезнува спонтано при продолжување на терапијата. Податоците од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство до денес не идентификуваа можна причинска поврзаност помеѓу протеинуријата и акутното или прогресивното бубрежно заболување.

Хематурија била забележана кај пациенти третиран со росувастатин и податоците од клиничките испитувања покажаа ниска веројатност.

Ефекти на скелетната мускулатура:

Ефекти на скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија (вклучувајќи и миозитис) и поретко, рабдомиолиза со и без акутна бубрежна инсуфициенција беа забележани кај некои пациенти третиран со сите дози на росувастатин, а особено во дози > 20 mg.

Дозно зависно зголемување на нивото на СК беше забележано кај пациентите кои земале росувастатин; поголемиот дел од случаите биле благи, асимптоматски и минливи. Доколку СК нивоата се покачени (> 5 x ULN), терапијата треба да се прекине (види дел 4.4).

Ефекти на Црниот дроб:

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, кај мал број на пациенти кои биле на терапија со росувастатин беше забележано дозно зависно покачување на трансаминазите. Во поголемиот дел на случаи покачувањето беше благо, асимптоматско и минливо.

Дијабетес

MODULE 1.3.1



Зголемено нивото на HbA1c е забележано кај пациенти кои земале росувастатин. (Види дел 5.1).

При употреба на некои статини беа забележани следните несакани дејства:

- нарушено спиење (вклучувајќи несоница и кошмари);
- сексуални дисфункции;
- депресија;
- исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (види дел 4.4);
- губење на меморијата.

Забележаните стапки на рабдомиолиза, сериозни бубрежни оштетувања и сериозни хепатални оштетувања (главно зголемени хепатални трансминази) се повисоки при доза од 40 mg.

Специјални популации

Педијатриска популација:

При клиничката студија која траела 52 недели беа забележани зголемувања на креатин киназа > 10 x ULN и мускулни симптоми по вежбање или зголемена физичка активност почесто кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните (види дел 4.4). Од друга страна, безбедносниот профил на росувастатин беше сличен кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

4.9. Предозирање

Не постои специфичен третман во случај на предозирање. Во случај на предозирање, пациентот треба да се третира симптоматски и ако е потребно да се превземат супортивни мерки. Потребно е да се следи функцијата на црниот дроб и нивоата на СК. Хемодијализата веројатно нема да биде од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамиски податоци

Фармакотерапевтска група: инхибитори на HMG-CoA редуктаза
АТС код: C10AA07

Механизам на дејство

Росувастатин претставува селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим кој го претвара 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А до мевалонат, прекурсор на холестеролот. Примарното место на дејствување на росувастатин е црниот дроб, целниот орган за намалување на холестерол.

Росувастатин го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на површината на клетката, при што го подобрува превземањето и катаболизмот на LDL холестеролот и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, на тој начин намалувајќи го вкупниот број на VLDL и LDL партикули.

Фармакодинамиски ефекти

Росувастатин го намалува покачениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите и го зголемува нивото на HDL-холестеролот. Исто така ги намалува ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува ApoA-I (види Табела 2).



Росувастатин го намалува и LDL-C/HDL-C, вкупниот C / HDL-C и не-HDL-C / HDL-C и нивото на ApoB / ApoA-I.

Табела 2: Одговор на дозата кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип Па и Пб) (прилагодена просечна промена на процентите од базната линија)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	He-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	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

Терапевтскиот ефект се добива за време од 1 недела после воведувањето на терапијата и 90% од максималниот одговор се постигнува за 2 недели. Максималниот одговор вообичаено се постигнува за 4 недели и потоа се одржува.

Клиничка ефикасност и безбедност

Росувастатин е ефикасен кај возрасни со хиперхолестеролемија, со и без хипертриглицеридемија, без оглед на раса, пол, возраст и кај специјални популации, како што се дијабетичари.

Од збирните податоци извлечени од фаза III, росувастатин се покажал дека е ефикасен во лекувањето на поголемиот дел од пациентите со тип Па и Пб хиперхолестеролемија (значи основната линија на LDL-C околу 4,8 mmol/L) до прифатените целни вредности во водичите на European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) околу 80% од пациентите третирани со 10 mg ги постигнаа целните вредности LDL-C дефинирани од страна на EAS(<3 mmol / l).

При форсирана-титрација во отворена студија, беа евалуирани 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и беше испитуван нивниот одговор на росувастатин во дози од 20-40mg. Во вкупното население, просечната редукција на LDL-C беше 22%.

Во клиничките студии со ограничен број на пациенти, се покажало дека росувастатин има ефикасност во намалувањето на триглицеридите, кога се користи во комбинација со фенофибрат и во зголемување на нивото на HDL-C кога се користи во комбинација со ниацин (види дел 4.4).

При мулти-центричната, двојно-слепа, плацебо-контролирана клиничка студија (METEOP), 984 пациенти на возраст помеѓу 45 и 70 години и со низок ризик за коронарна срцева болест (дефиниран како Framingham -ризик <10% над 10 години), со средна LDL-C од 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), но со субклиничка атеросклероза (откриено преку Carotid Intima Media Thickness-CIMT) биле рандомизирано поставени на 40mg росувастатин еднаш дневно или плацебо во период од 2 години. Росувастатин значително ја забавил стапката на прогресија од максималната CIMT за 12 на каротидните артерии во споредба со плацебо за -0,0145 mm / годишно [95% интервал

на доверливост од $-0,0196$, до $-0,0093$; $p < 0.0001$]. Промената од основната линија беше $-0,0014$ mm/год ($-0,12\%$ /годишно (незначајно)) за росувастанин во споредба со прогресија од $+0,0131$ mm / год (1.12% / годишно ($p < 0.0001$)) за плацебо. Сеуште не е демонстрирана директна корелација помеѓу CIMT намалувањето и намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани. Населението кое е испитувано во МЕТЕОР студијата е со низок ризик за коронарна срцева болест и не претставува целна популација за росувастанин во дози од 40mg. Дозата од 40mg треба да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија и висок кардиоваскуларен ризик (види дел 4.2).

Во JUPITER студијата (во интервентна студија на росувастанин) беше одредуван ефектот на росувастанин врз појавата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања кај 17.802 мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Испитаниците беа радомизирани поставени на плацебо ($n = 8901$) или на росувастанин 20mg еднаш дневно ($n = 8901$) и беа следени просечно во времетраење од 2 години.

Концентрацијата на LDL-холестеролот беше намалена за 45% ($p < 0.001$) во групата на росувастанин во споредба со плацебо групата.

Во студијата Јупитер објавена е целокупната фреквенција на дијабетес мелитус која изнесува 2,8% за росувастанин и 2.3% за плацебо (HR: 1.27, 95% CI: 1,05-1,53, $p = 0.015$).

Во студијата Јупитер, разликата на средниот HbA1c помеѓу плацебо групата и росувастанин групата е околу 0,1%.

Во пост-хок анализата на високоризична подгрупа на испитаници со почетен Framingham ризик $> 20\%$ (1558 субјекти) беше утврдена статистички значајна редукција на комбинираниот краен резултат за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокардот ($p = 0.028$) при третман со росувастанин во споредба со плацебо. Апсолутната редукција на ризикот на стапката за појава на настани беше 8,8 на 1000 пациенти годишно. Вкупниот морталитет беше непроменет во оваа високо ризична група ($p = 0,193$). При пост-хок анализата на подгрупа на високоризични испитаници (9302 субјекти вкупно) со почетен SCORE ризик $\geq 5\%$ (екстраполиран да вклучи субјекти над 65 години) беше утврдена статистички сигнификантна редукција на комбинираниот краен резултат за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокардот ($p=0,0003$) при третман со росувастанин наспроти плацебо. Апсолутната редукција на ризикот изразено во стапка за појава на настани била 5.1 на 1000 пациенти годишно. Вкупниот морталитет беше непроменет во оваа високо ризична група ($p = 0.076$).

Во студијата JUPITER 6,6% од лицата третирани со росувастанин и 6.2% од оние во плацебо групата биле исклучени од студијата поради некоја несакана реакција. Најчести несакани дејства кои довеле до прекин на терапијата се: миалгија (0.3% росувастанин, 0,2% плацебо), болка во стомакот (0,03% росувастанин, 0,02% плацебо) и исип (0,02% росувастанин, 0,03% плацебо). Најчести несакани дејства со инциденца поголема или еднаква на плацебо биле: инфекција на уринарниот тракт (8.7% росувастанин, 8,6% плацебо), назофарингитис (7.6% росувастанин, 7,2% плацебо), болки во грбот (7.6% росувастанин, 6,9% плацебо) и миалгија (7.6% росувастанин, 6,6% во плацебо).



5.2. Фармакокинетските карактеристики

Апсорпција: Максималните росувастатин плазматски концентрации се постигнуваат околу 5 часа по орална администрација. Апсолутната биорасположивост е приближно 20%.

Дистрибуција: Росувастатинот во значајна мера се превзема од црниот дроб, кое е примарно место за синтезата на холестерол и LDL-C клиренсот. Волуменот на дистрибуција на росувастатин е околу 134 литри. Околу 90% од росувастатин се врзува за плазма протеините, главно за албуминот.

Метаболизам: Росувастатинот ограничено се метаболизира (околу 10%). Податоците од ин витро студиите со употреба на хумани хепатоцити укажуваат дека росувастатин е слаб субстрат за метаболизмот базиран на цитохром P450. CYP2C9 бил првиот вклучен изоензим заедно со 2C19, 3A4 и 2D6 кои се инволвирани во помал степен. Главни докажани метаболити се N-десметил и лактон. Метаболитот N-десметил има приближно 50% помала активност од росувастатин додека формата на лактон се смета за клинички неактивна. На росувастатин му отпаѓа повеќе од 90% од активноста на циркулирачкиот инхибитор на HMG-CoA редуктаза.

Елиминација: Околу 90% од дозата на росувастатин се излучува непроменета преку фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а останатиот дел се излучува со урината. Околу 5% се излучува во непроменета форма во урината. Полувремето на елиминација во плазмата е приближно 19 часа. Полуживот на елиминација не се зголемува со поголеми дози. Просечниот плазматски клиренс е околу 50 литри / час (коэффициент на варијација 21,7%). Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, во хепаталното превземање на росувастатин е вклучен и мембранскиот транспортен протеин OATP-C. Овој транспортер има значајна улога во хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност: Системската изложеност на росувастатин се зголемува пропорционално со дозата. Нема промени во фармакокинетските параметри при повеќекратните дневни дози.

Посебни популации:

Возраст и пол:

Нема клинички значаен ефект во однос на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин кај возрасните.

Раса:

Фармакокинетски студии покажуваат приближно 2 пати покачување на средниот AUC и C_{max} кај лицата со Азиско потекло (Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец и Кореец) во споредба со Кавкази. Фармакокинетските анализи не покажаа клинички значајни разлики во фармакокинетиката помеѓу белата и црната раса.

Бубрежна инсуфициенција:

Во една студија каде беа вклучени пациенти со различни степени на бубрежно оштетување, беше утврдено дека лесна до умерена бубрежна болест нема влијание врз плазматските концентрации на росувастатин или N-десметил метаболитот. Кај лицата со тешки оштетувања (креатинин клиренс <30 ml / мин) беше забележано зголемување на концентрација на росувастатин во плазмата за 3 пати и 9 пати поголема концентрација на N-десметил метаболитот во споредба со здрави доброволци. Рамнотежните (steady-state) концентрации на росувастатин во плазмата кај лица на хемодијализа беа околу 50% поголеми во споредба со здрави волонтери.

Хепатална инсуфициенција:

За време на студијата во која беа вклучени лица со различни степени на оштетувања на црниот дроб не биле пронајдени докази за зголемена изложеност на росувастатин кај лица со Child-Pugh вредности од 7 или пониски. Меѓутоа, кај две лица со Child-Pugh вредности од 8 и 9, било забележано зголемување на системската изложеност за најмалку 2 пати во споредба со лица со пониски Child-Pugh вредности. Нема искуства кај лица со Child-Pugh вредности над 9.

Генетски полиморфизми:

Диспозицијата на HMG-CoA редуктаза инхибитори, вклучувајќи росувастатин, вклучува OATP1B1 и BCRP транспортер протеини. Кај пациенти со SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) генетски полиморфизми постои ризик од зголемено изложување на росувастатин. Индивидуални полиморфизми на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се поврзани со 1.7 пати и 2.4 пати соодветно повисока росувастатин изложеност (AUC), во споредба со генотипови SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Оваа специфична генотипизација не е установена во клиничката пракса, но за пациентите за кои се знае дека ги имаат овие видови на полиморфизми, се препорачува пониска доза на росувастатин.

Педијатриската популација:

Во една фармакокинетска студија со росувастатин (даден како таблети) кај 18 педијатриски пациенти било забележано дека изложеноста кај педијатриските пациенти е споредлива со изложеноста кај возрасните пациенти. Исто така резултатите укажуваат дека не се очекува големо отстапување од пропорцијата на дозата.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Претклинички податоци не укажаа на посебен ризик за луѓето земајќи ги во предвид конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност и карциноген потенцијал. Не беа евалуирани специфичните тестови за испитување на ефектите врз HERG. Несакани дејства не беа забележани за време на клиничките испитувања, но беа забележани кај животните при нивоа на изложеност слични на нивоата на клиничка изложеност. За време на студиите за испитување на токсичноста при повторена доза кај глувците, стаорците и во помал степен со ефекти на мочниот меур кај кучињата, но не и кај мајмуните беа забележани хистопатолошки промени на црниот дроб, за кои се смета дека се резултат на фармаколошкиот ефект на росувастатин. Исто така при повисоки дози кај мајмуните и кучињата била забележана тестикуларна токсичност. Репродуктивна токсичност била евидентна кај стаорци, со намален број на новороденчиња, намалена тежина и преживување при дози токсични за мајката, каде системските изложувања биле неколку пати поголеми од терапиското ниво на изложеност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Кросповидон
Дикалциум фосфат анхидрат (груб бел прашок)
Микрокристална целулоза PH 112
Лактоза (безводна)
Магнезиум стеарат



Хидроксиметилцелулоза 5 сР метоцел Е5 LV
Титаниум диоксид (Е171)
Полиетилен гликол 400

6.2. Инкопатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

24 месеци

6.4. Специјални предупредувања за чување

Да се чува на собна температура до 25°C.

6.5. Состав и содржина на контејнерот

28 (блистери 2 x 14) и 90 (блистери 15 x 6) таблети, АI/AI фолија спакувани во картонска кутија.

6.6. Специјални предупредувања и ракување

Секој не употребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со соодветните барања.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Македонија

Сановел Илач Санаји ве Тиц.А.Ш.- Претставништво Скопје
Ул. Првомајска бб - Скопје

8. Број и датум на решението за ставање на лекот во промет

9. Датум на последна ревизија на текстот

Септември 2015

