

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ROPUIDO/РОПУИДО 5 mg, 10 mg, 20 mg или 40 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg, 10 mg, 20 mg или 40 mg росувастатин, во форма на росувастатин калциум.

Помошни супстанции со потврдено дејство: лактоза монохидрат.

5 mg филм-обложена таблета содржи 101,86 mg лактоза монохидрат.

10 mg филм-обложена таблета содржи 96,79 mg лактоза монохидрат.

20 mg филм-обложена таблета содржи 193,57 mg лактоза монохидрат.

40 mg филм-обложена таблета содржи 174.98 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- филм-обложени таблети

Ропуидо 5 mg се жолти, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со втиснато „ROS“ над „5“ на едната страна.

Ропуидо 10 mg се розови, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со втиснато „ROS“ над „10“ на едната страна.

Ропуидо 20 mg се розови, тркалезни, биконвексни, филм-обложени таблети со втиснато „ROS“ над „20“ на едната страна.

Ропуидо 40 mg се розови, овални, биконвексни, филм-обложени таблети, со втиснато „ROS“ на едната страна и „40“ на другата страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

##### Терапија на хиперхолестеролемија

Возрасни, адолесценти и деца на возраст од 6 години или постари со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa вклучувајќи и хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) како додаток на диететскиот режим кога ефектот на диетата или некој друг нефармаколошки третман (на пр., физичка активност, намалување на телесната тежина) е неадекватен.



Возрасни, адолесценти и деца на 6-годишна возраст или постари со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како додаток на диета, и други третмани за намалување на липидите (на пр., LDL-афереза) или ако тие третмани се неадекватни.

#### **Превенција на кардиоваскуларни нарушувања**

Превенција на сериозни кардиоваскуларни нарушувања кај пациенти со висок ризик за појава на кардиоваскуларно нарушување за првпат (видете го делот 5.1), односно како додаток при корекција на други фактори на ризик.

### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

#### Дозирање

Пациентите треба да се стават на стандардна диета за снижување на холестеролот пред да ја почнат терапијата со росувастатин и треба да продолжат со диетата за време на терапијата. Дозата треба да се приспособи индивидуално во зависност од целта на лекувањето и од одговорот на пациентот, водејќи се според моменталните препораки и водичи.

Росувастатин може да се дава во секое време од денот, со храна или без храна.

#### **Терапија на хиперхолестеролемија**

Препорачаната почетна доза е 5 mg или 10 mg, земена перорално, еднаш дневно, кај пациенти што не се лекувале со статини или кај пациенти што претходно се лекувале со други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза. При изборот на почетната доза треба да се земе предвид нивото на холестеролот во крвта на пациентот и понатамошниот кардиоваскуларен ризик, како и потенцијалниот ризик за појава на несакани ефекти. Доколку е потребно приспособување на дозата, истото може да се направи по 4 недели (видете во делот 5.1). Поради зголемената појава на несакани реакции со дозите од 40 mg во споредба со пониските дози (видете во делот 4.8), титрирањето на дозата до максималната доза од 40 mg треба да се земе предвид само кај пациентите со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (особено кај оние со фамилијарна хиперхолестеролемија), кај кои не се постигнуваат ефекти со 20 mg и кај оние кај кои ќе се спроведува рутинско следење (видете во делот 4.4). При примена на дози од 40 mg се препорачува специјалистички надзор.

#### **Превенција на кардиоваскуларни нарушувања**

Во студиите за намалување на ризикот на кардиоваскуларните нарушувања била применувана дневна доза од 20 mg (видете во делот 5.1).

#### **Педијатриска популација**

Примената кај педијатриската популација треба да ја спроведува само специјалист.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години (Танеров стадиум < II – V)

#### **Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија**

Кај деца и кај адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаената почетна доза е 5 mg дневно.

- Кај деца на возраст од 6 до 9 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаениот дозен режим е 5 – 10 mg, еднаш дневно, перорално. Безбедноста и ефикасноста на дозите поголеми од 10 mg не се испитувани кај оваа популација.
- Кај деца на возраст од 10 до 17 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаениот дозен режим е 5 – 20 mg, еднаш дневно,

перорално. Безбедноста и ефикасноста на дозите поголеми од 20 mg не се испитувани кај оваа популација.

Титрацијата на дозите треба да биде спроведена според индивидуалниот одговор и толерантноста кај педијатриската популација, односно според препораките за лекување на педијатриската популација (видете во делот 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандарден диететски режим за намалување на холестеролот пред да се започне со примената на росувастатин. Диететскиот режим треба да продолжи и за време на лекувањето со росувастатин.

#### Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Кај деца на возраст од 6 до 17 години со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија максималната препорачана доза е 20 mg еднаш дневно.

Се препорачува почетна доза од 5 до 10 mg еднаш дневно, во зависност од возраста, тежината и од претходната употреба на статини. Треба да се спроведе титрација до максималната доза од 20 mg еднаш дневно, во зависност од индивидуалниот одговор и од толерантноста кај педијатриските пациенти, според препораките за лекување на педијатриска популација (видете во делот 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандарден диететски режим за намалување на холестеролот пред да се почне со примена на росувастатин. Диететскиот режим треба да продолжи и за време на лекувањето со росувастатин.

Има ограничено искуство со поголеми дози од 20 mg кај оваа популација.

Таблетата од 40 mg е непогодна за примена кај педијатриската популација.

#### Деца помлади од 6 години

Безбедноста и ефикасноста на примената на лекот кај деца помлади од 6 години не е испитувана и затоа овој лек не се препорачува кај деца на возраст под 6 години.

#### Дозирање кај постари пациенти

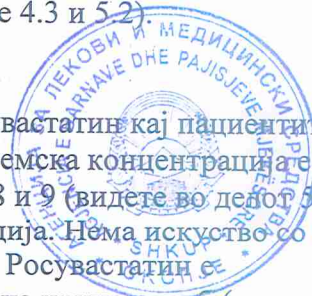
Препорачаната почетна доза за пациентите над 70-годишна возраст е 5 mg (видете во делот 4.4). Не се потребни дополнителни приспособувања на дозата во однос на возраста.

#### Дозирање при бубрежни нарушувања

Кај пациентите со лесна до умерена бубрежна инсуфициенција не е потребно приспособување на дозата. Препорачана почетна доза за пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција е 5 mg (креатин клиренс < 60 ml/min). Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција. Примената на сите дози на росувастатин кај пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција е контраиндицирана (видете во деловите 4.3 и 5.2).

#### Дозирање при хепатални нарушувања

Нема зголемување на системските концентрации на росувастатин кај пациентите со Child-Pugh со резултат од 7 или помалку. Зголемена системска концентрација е забележана кај пациентите со Child-Pugh со резултат од 8 и 9 (видете во делот 5.2). Кај овие пациенти е потребна проверка на бубрежната функција. Нема искуство со пациентите што имаат Child-Pugh резултат повисок од 9. Росувастатин е контраиндициран кај пациентите со активно заболување на црниот дроб (видете во делот 4.3).



## Раса

Зголемени системски концентрации се забележани кај азиската популација (видете во деловите 4.3, 4.4 и 5.2). Препорачаната почетна доза за оваа популација е 5 mg. Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

## Генетски полиморфизам

Се покажало дека генотиповите SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA се поврзани со зголемена изложеност на розувастатин. За пациенти за кои е познато дека имаат генотип c.521CC или c.421AA, се препорачува половина од вообичаено препорачаната доза и максимална доза на лекот Ропуидо од 20 mg еднаш дневно (види делови 4.4, 4.5 и 5.2).

За пациенти за кои е познато дека имаат генотип c.521CC или c.421AA, се препорачува половина од вообичаено препорачаната доза и максимална доза на лекот Ропуидо од 20 mg еднаш дневно (види делови 4.4, 4.5 и 5.2).

## Дозирање кај пациенти предиспонирани за развој на миопатија

Препорачаната почетна доза е 5 mg кај пациентите што имаат предиспозиција за миопатија (видете во делот 4.4).

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај некои пациенти од оваа група (видете во делот 4.3).

## Истовремена терапија

Росувастатин е супстрат на различни транспортни протеини (на пр., OATP1B1 и BCRP). Ризикот од миопатија (вклучувајќи ја рабдомиолизата) е зголемен при примената на росувастатин заедно со други лекови коишто можат да ја зголемат концентрацијата на росувастатин во плазмата поради интеракцијата со овие транспортни протеин (на пр., циклоспорин и одредени инхибитори на протеаза, вклучувајќи ги комбинациите на ритонавир со атазанавир, лопинавир и/или типранавир (видете во деловите 4.4 и 4.5)). Во ваков случај, ако е можно, е потребен алтернативен лек или привремено прекинување на лекувањето со росувастатин. Во случаи каде што истовремената примена на овие лекови со росувастатин е неизбежна, потребна е процена на придобивката и ризикот од истовремена употреба како и внимателно приспособување на дозирањето на росувастатин (видете во делот 4.5).

## 4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на росувастатин или на некои од помошните супстанции наведени во делот 6.1.
- Активно заболување на хепарот вклучувајќи и нејасно перманентно зголемување на серумските трансминази и кое било зголемување на серумските трансминази кое 3 пати ја надминува горната граница на нормалната вредност.
- Кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (креатин клиренс < 30 ml/min).
- Кај пациенти со миопатија.
- Кај пациенти коишто истовремено примаат комбинација од софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (видете го делот 4.5).
- При истовремена примена на циклоспорин.
- За време на бременост и на лактација, како и кај жени во репродуктивниот период коишто не користат соодветни мерки за контрацепција.

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациентите со предиспозиција за миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- умерена бубрежна инсуфициенција (креатин клиренс < 60 ml/min);
  - хипотироидизам;
  - лична или фамилијарна анамнеза за херeditарно мускулно заболување;
  - претходна анамнеза за мускулна токсичност со други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза или фибрати;
  - злоупотреба на алкохол;
  - случаи во коишто може да дојде до зголемување на нивото во плазмата;
  - пациенти од азиска популација;
  - истовремена примена на фибрати.
- (видете во деловите 4.4, 4.5 и 5.2)

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

##### Ренални ефекти

Кај пациентите лекувани со повисоки дози росувастатин, особено со доза од 40 mg, детектирана е протеинурија со уринарна тест-лента, најчесто од тубуларно потекло, при што во најголем број од случаите истата била транзитрна или интермитентна. Протеинуријата не се покажала како предвидлива за акутно или за прогресивно ренално заболување (видете во делот 4.8). Стапката на сериозни ренални дејства во постмаркетиншкиот период е повисока со дозите од 40 mg. Потребно е испитување на реналната функција при рутинското следење на пациентите третирани со дозите од 40 mg.

##### Скелетно-мускулни ефекти

Дејството врз скелетните мускули, како, на пример, мијалгија, миопатија и ретко рабдомиолиза, е забележано кај пациентите третирани со сите дози, особено со дозите > 20 mg. Многу ретко се забележани случаи на рабдомиолиза, при употребата на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA-редуктаза. Не може да се исклучат фармакодинамички интеракции (видете во делот 4.5) и потребна е претпазливост со тие комбинации.

Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, стапката на појава на рабдомиолиза поврзана со росувастатин во постмаркетиншкиот период е повисока при примена на доза од 40 mg.

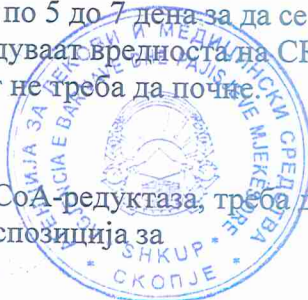
##### Мерење на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не треба да се мери по напорно вежбање или во присуство на какви било веродостојни алтернативни причини за нејзино зголемување, бидејќи во тој случај е отежнато интерпретирањето на резултатите. Доколку нивото на СК е значително повисоко од нормалната вредност (> 5 пати од горната граница на нормалната вредност), треба да се измери повторно по 5 до 7 дена за да се потврдат резултатите. Доколку повторените тестови ја потврдуваат вредноста на СК > 5 пати од горната граница на нормалната вредност, третманот не треба да почне.

##### Пред терапијата

Росувастатин, како и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, треба да се пропишува со претпазливост кај пациенти со предиспозиција за миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- бубрежно оштетување;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна анамнеза за херeditарни мускулни заболувања;
- претходна историја за мускулна токсичност со статини или со фибрати;
- злоупотреба на алкохол;



- возраст над 70 години;
- случаи во коишто може да дојде до зголемување на нивото во плазмата (видете во деловите 4.2, 4.5 и 5.2);
- истовремена примена на фибрати.

Во овие случаи треба да се разгледа односот на ризикот и потенцијалната корист од терапијата за пациентот, со препорака за клиничко следење. Доколку вредностите на креатин киназата се значително повисоки на почетокот (> 5 пати од горната граница на нормалната вредност), не треба да се почнува со терапија.

#### За време на терапијата

Пациентите треба да бидат советувани да ја пријават појавата на неочекувана мускулна болка, слабост или грчеви во мускулите, особено ако се придружени со малаксаност или треска. Кај овие пациенти е потребно да се одредат вредностите на креатин киназа. Ако овие вредности се значително зголемени (> 5 пати од горната граница на нормалната вредност) или ако мускулните симптоми се тешки и предизвикуваат секојдневна непријатност (дури и ако вредностите на креатин киназата се  $\leq 5$  пати од нормалната вредност), треба да се размисли за прекин на терапијата. Доколку симптомите се повлечат и нивото на креатин киназата се врати на нормалните вредности, треба да се земе предвид повторното воведување на росувастатин или почнување со друг инхибитор на HMG-CoA-редуктазата со најниска доза и внимателно следење. Кај асимтоматските пациенти не е потребно рутинско следење на нивото на креатин киназата. Забележани се многу ретки случаи на имунолошки посредувана некротизиращка миопатија (англ. IMNM) за време на третманот со статини или потоа, вклучувајќи го и росувастатин. IMNM клинички се манифестира со проксимална мускулна слабост и со зголемени серумски вредности на креатин киназа, коишто траат и покрај прекилот на третманот со статини.

Во неколку случаи е забележано дека статините индуцираат појава или ја влошуваат постојната мијастенија гравис или окуларна мијастенија (видете го делот 4.8). Третманот со росувастатин треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Забележана е повторна појава на симптомите при (повторна) употреба на истиот или друг статин.

Во клиничките студии со росувастатин и со други лекови на мал број пациенти нема докази за зголемени скелетни мускулни ефекти. Зголемување на инциденцијата на миозитис и на миопатија е забележано кај пациентите што примале други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, заедно со дериватите на фибринска киселина, вклучувајќи ги гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекови, инхибитори на протеаза и макролидни антибиотици. Гемфиброзилот го зголемува ризикот од миопатија кога се зема заедно со некои инхибитори на HMG-CoA-редуктаза. Поради тоа, комбинацијата на гемфиброзил со росувастатин не се препорачува. Придобивките од натамошното влијание на нивото на липидите при истовремена примена на росувастатин со фибрати или со нијацин треба да се процени внимателно наспроти потенцијалниот ризик од овие комбинации. Дозата од 40 mg е контраиндицирана при истовремена примена со фибрати (видете во деловите 4.5 и 4.8).

Росувастатин не смее да се употребува истовремено со фузидинска киселина наменета за системска примена или во следните 7 дена по прекилот на лекувањето со овој лек. Кај пациентите кај кои е неопходна системската примена на фузидинска киселина третманот со росувастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фузидинска киселина. Забележани се случаи на рабдомиолиза (вклучувајќи ги и оние со

фатален исход) кај пациентите што ги земале овие комбинации (видете во делот 4.5). Пациентите треба да бидат советувани да побараат итна медицинска помош доколку почувствуваат слабост, осетливост или болка во мускулите. Лекувањето со статини може да започне повторно 7 дена по приемот на последната доза на фузидинска киселина. Во исклучителни околности, каде што е потребно продолжено лекување со фузидинска киселина, на пример за лекување тешки инфекции, потребата од истовремена примена на росувастатин со фузидинска киселина треба да се разгледа индивидуално од случај до случај и под строг медицински надзор.

Росувастатин не треба да се применува кај пациентите со акутна сериозна состојба којашто укажува на миопатија или при predisпозиција за развој на ренална инсуфициенција којашто се појавува како резултат на рабдомиолиза (на пр., сепса, хипотензија, голем хируршки зафат, траума, тешко метаболично, ендокрино и електролитно нарушување или неконтролирани конвулзии).

#### Тешки кожни несакани реакции

Тешки кожни несакани реакции, вклучувајќи ги Стивенс-Џонсоновиот синдром (англ. *Stevens-Johnson Syndrome, SJS*) и реакцијата на лекови со појава на еозинофилија и системски симптоми (англ. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), кои може да бидат опасни по живот или фатални, се пријавени при употреба на росувастатин. При препишување на лекот, пациентите треба да се известат за знаците и симптомите на тешките кожни реакции и внимателно да се следат. Ако се појават знаци и симптоми коишто укажуваат на појава на ваква реакција, терапијата со лекот Ропуидо треба да се прекине веднаш и да се земе предвид употребата на друга алтернативна терапија.

Ако пациентот при употреба на лекот Ропуидо развил сериозна реакција, како Стивенс-Џонсонов или DRESS синдром, тогаш кај тој пациент не смее никогаш повторно да се воведат терапијата со лекот Ропуидо.

#### Хепатални ефекти

Како и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, и росувастатин треба да се употребува со претпазливост кај пациентите што консумираат големи количини алкохол и/или што имаат анамнеза за некое заболување на црниот дроб.

Се препорачува да се направат функционални хепатални тестови пред почнување на терапијата и 3 месеци по почнувањето на терапијата. Доколку нивото на серумските трансаминази се зголеми за повеќе од 3 пати од горната граница на нормалната вредност, терапијата со росувастатин треба да се прекине или да се намали дозата.

Стапката на сериозните хепатални несакани дејства (вклучувајќи главно зголемени вредности на хепаталните трансаминази) во постмаркетиншкиот период е поголема при примена на доза од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотироидизам или нефротски синдром, постојното заболување треба да се лекува пред почнувањето на терапијата со росувастатин.

#### Раса

Фармакокинетичките студии покажале зголемена концентрација кај лицата од азиска популација во споредба со лицата од бела популација (видете во деловите 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Инхибитори на протеаза

Зголемена системска концентрација на росувастатин е забележана кај пациентите што примале росувастатин заедно со различни типови инхибитори на протеаза во



комбинација со ритонавир. Потребна е внимателна процена на користа од намалувањето на липидите при примената на росувастатин кај пациентите со ХИВ-инфекција што земаат инхибитори на протеаза и процена на потенцијалниот ризик за зголемување на концентрацијата во плазмата на почетокот на лекувањето и при зголемување на дозата кај пациентите што се третирани со инхибитори на протеаза. Истовремената примена на овие лекови не се препорачува, освен ако дозата на росувастатин не е внимателно приспособена (видете во деловите 4.2 и 4.5).

#### Интерстицијална белодробна болест

Прикажани се спорадични случаи на интерстицијална белодробна болест со некои статини, особено при долготрајна терапија (видете во делот 4.8). Симптомите вклучуваат диспнеја, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежина и треска). При сомнеж за развој на интерстицијална белодробна болест, статинската терапија треба да се прекине.

#### Дијабетес мелитус

Некои податоци укажуваат на тоа дека статините, како класа на лекови, доведуваат до пораст на нивото на гликоза во крвта и кај пациентите кај кои постои висок ризик за појава на дијабетес може да доведат до хипергликемија за којашто е потребна соодветна терапија за дијабетес. Овој ризик, сепак, е надминат со намалувањето на васкуларниот ризик со статините и затоа не треба да претставува причина за прекинување на терапијата со статини. Состојбата на пациентите коишто се под ризик (ниво на гликоза на гладно: 5,6 до 6,9 mmol/l, ВМТ > 30 kg/m<sup>2</sup>, покачени триглицериди, хипертензија) треба да се следи клинички и биохемиски, во согласност со националните водичи.

Во студијата JUPITER прикажаната вкупна фреквенција за дијабетес била 2,8 % во групата со росувастатин и 2,3 % во плацебо групата, и тоа најчесто кај пациентите со ниво на гликоза од 5,6 до 6,9 mmol/l на гладно.

#### Педијатриска популација

Евалуацијата на линеарниот раст (висина), тежината, ВМТ и секундарните карактеристики на половото созревање според класификацијата на Танер кај педијатриската популација на возраст од 6 до 17 години што земаат росувастатин е ограничена на две години. По две години од студијата не биле забележани ефекти врз растот, тежината, ВМТ или врз половото созревање (видете во делот 5.1).

Во клиничките студии кај деца и кај адолесценти што примале росувастатин 52 недели било забележано почесто зголемување на креатин киназата > 10 пати од горната граница на нормалната вредност и на мускулните симптоми за време на вежбање и зголемена физичка активност во споредба со клиничките студии кај возрасни (видете во делот 4.8).

#### Интолеранција на лактоза

Овој лек содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретка херeditарна интолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

#### Влијанието на лековите што се применуваат истовремено со росувастатин

**Инхибитори на транспортните протеини:** росувастатин е супстрат на одредени транспортни протеини вклучувајќи ги и хепаталниот транспортер на преземање

ОАТР1В1 и ефлуксниот транспортер BCRP. Истовремената примена на росувастатин со други лекови што ги инхибираат овие транспортни протеини може да резултира со зголемена концентрација на росувастатин во плазмата и со зголемен ризик за миопатија (видете во деловите 4.2, 4.4 и во табела 1 во дел 4.5).

*Циклоспорин:* за време на третманот со росувастатин и циклоспорин, AUC за росувастатин била во просек 7 пати повисока отколку кај здравите доброволци (видете во табела 1). Росувастатин е контраиндициран кај пациенти што истовремено примаат циклоспорин (видете во делот 4.3). Истовремената примена не ја засега концентрацијата на циклоспорин во плазмата.

*Инхибитори на протеаза:* иако не се знае точниот механизам на интеракција, истовремената примена на инхибиторите на протеаза значајно може да ја зголемат изложеноста на росувастатин (видете табела 1). Во една фармакокинетичка студија со здрави доброволци истовремената примена на 10 mg росувастатин и еден комбиниран лек од два инхибитори на протеаза (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) била придружена со трикратно и седумкратно зголемување на AUC и на  $C_{max}$ , соодветно. Истовремената употреба на росувастатин и некои комбинирани инхибитори на протеаза може да се земе предвид по внимателно приспособување на дозата на росувастатин, врз основа на очекуваното зголемување на концентрацијата на росувастатин (видете во делот 4.2, 4.4 и во табела 1 во дел 4.5).

*Тикагрелор:* Тикагрелорот го инхибира транспортерот BCRP, предизвикувајќи 2.6-кратно зголемување на AUC на росувастатин, што може да доведе до зголемен ризик од миопатија. Треба да се земат предвид придобивките од превенција на посериозни несакани дејства врз кардиоваскуларниот систем со употреба на росувастатин и ризиците поврзани со зголемени плазматски концентрации на росувастатин.

**Гемфиброзил и други лекови за намалување на липидите:** истовремената примена на росувастатин и гемфиброзил резултирала со двојно зголемување на  $C_{max}$  и на AUC за росувастатин (видете во делот 4.4).

Врз основа на податоците од специфични студии за интеракции не се очекуваат релевантни фармакокинетички интеракции со фенофибрат, но можна е појава на фармакодинамички интеракции. Гемфиброзил, фенофибрат, другите фибрати и нијацин (никотинска киселина) во дози со коишто се намалува нивото на липиди ( $\geq$  на 1 g/дневно) го зголемуваат ризикот од миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, веројатно бидејќи сами предизвикуваат миопатија. Дозата од 40 mg е контраиндицирана при истовремена примена на фибрати (видете во деловите 4.3 и 4.4). Кај овие пациенти треба да се започне со почетна доза од 5 mg.

**Езетимиб:** истовремената примена на 10 mg росувастатин и 10 mg езетимиб резултирала со зголемување на AUC за росувастатин за 1,2 пати кај лицата со хиперхолестеролемија (табела 1). Фармакодинамичка интеракција помеѓу росувастатин и езетимиб не може да се исклучи, во однос на појавата на несакани дејства.

**Антациди:** истовремената примена на росувастатин со антацидните суспензии што содржат алуминиум и магнезиум хидроксид резултирала со намалување на концентрацијата на росувастатин во плазмата за околу 50 %. Ова дејство било ублажено кога антацидот бил применуван 2 часа по земањето на росувастатин. Клиничката релевантност за овие интеракции не е испитувана.

**Еритромицин:** истовремената примена на росувастатин и еритромицин резултирала со намалување на AUC за 20 % и со намалување на  $C_{max}$  за 30 % на росувастатин. Оваа интеракција може да биде предизвикана поради зголемениот мотилитет на желудникот којшто го предизвикува еритромицинот.

**Ензими на цитохром P450:** резултатите од студиите *ин витро* и *ин vivo* покажале дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту индуктор на цитохром P450 изоензимите. Росувастатин бавно се метаболизира од страна на овие ензими. Поради тоа, интеракциите поврзани со метаболизмот на цитохром P450 не се очекуваат. Не се забележани клинички релевантни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

**Интеракции кај коишто е потребно приспособување на дозата (видете во табела 1):** кога е неопходно истовремено да се примени росувастатин со други лекови за коишто се знае дека ја зголемуваат концентрацијата на росувастатин, потребно е приспособување на дозата за росувастатин. Доколку се очекува зголемување на концентрацијата на росувастатин (AUC) за околу 2 пати или повеќе, се почнува со 5 mg росувастатин еднаш дневно. Максималната дневна доза росувастатин треба да се приспособи така што очекуваната концентрација на росувастатин нема да ја надмине концентрацијата којашто се постигнува со дневната доза од 40 mg без примена на лекови коишто стапуваат во интеракција со росувастатин, како на пример 20 mg росувастатин со гемфиброзил (зголемување за 1,9 пати) и доза од 10 mg росувастатин во комбинација со ритонавир/атазанавир (зголемување за 3,1 пати).

Доколку се забележи дека одреден медицински производ ја зголемува вредноста на AUC на росувастатин за помалку од 2 пати, почетната доза не треба да се намалува, но треба да се внимава ако се зголемува дозата на росувастатин над 20 mg.

<b>Двојно зголемување или зголемување за повеќе од 2 пати на AUC за росувастатин</b>		
<b>Дозирање на лекот со којшто стапува во интеракција</b>	<b>Дозирање на росувастатин</b>	<b>Промена на AUC* за росувастатин</b>
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) еднаш дневно, 15 дена	10 mg, поединечна доза	7,4 пати
Циклоспорин 75 mg до 200 mg двапати дневно, 6 месеци	10 mg еднаш дневно, 10 дена	7,1 пати
Даролутамиде 600 mg двапати дневно, 5 дена	5 mg, поединечна доза	5,2 пати
Регорафениб 160 mg еднаш дневно, 14 дена	5 mg, поединечна доза	3,8 пати
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg еднаш дневно, 8 дена	10 mg, поединечна доза	3,1 пати
Роксадустат 200 mg 4 пати дневно	10 mg,	2.9 пати ↑

	поединечна доза	
<b>Велпатасвир 100 mg еднаш дневно</b>	10 mg, поединечна доза	2,7 пати ↑
<b>Момелотиниб 200 mg еднаш дневно, 6 дена</b>	10 mg, поединечна доза	2,7 пати
<b>Тикагрелор 90 mg, двапати дневно, 2 дена</b>	10 mg, поединечна доза	2,6 пати ↑
<b>Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg еднаш дневно/дасабувир 400 mg двапати дневно, 14 дена</b>	5 mg, поединечна доза	2,6 пати ↑
<b>Терифлуномид, Лефлуномид</b>	Недостапно	2,5 пати ↑
<b>Гразпоревир 200 mg/елбасвир 50 mg еднаш дневно, 11 дена</b>	10 mg, поединечна доза	2,3 пати ↑
<b>Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg еднаш дневно, 7 дена</b>	5 mg еднаш дневно, 7 дена	2,2 пати ↑
<b>Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg двапати дневно, 17 дена</b>	20 mg еднаш дневно, 7 дена	2,1 пати
<b>Капматиниб 400 mg двапати дневно</b>	10 mg, поединечна доза	2,1 пати
<b>Клопидогрел 300 mg иницијално, и потоа 75 mg на секои 24 часа</b>	20 mg, поединечна доза	2 пати
<b>Фостаматиниб 100 mg двапати на ден</b>	20 mg, поединечна доза	2.0 пати
<b>Фебуксостат 120 mg еднаш дневно</b>	10 mg, поединечна доза	1,9 пати
<b>Тафамидис 61 mg два пати дневно 1. и 2. ден а потоа еднаш дневно од 3. до 9. Ден</b>	10 mg, поединечна доза	2,0 пати ↑
<b>Гемфиброзил 600 mg двапати дневно, 7 дена</b>	80 mg, поединечна доза	1,9 пати ↑
<b>Помалку од двојно зголемување на AUC за росувастатин</b>		
<b>Дозирање на лекот со којшто стапува во интеракција</b>	<b>Дозирање на росувастатин</b>	<b>Промена на AUC* за росувастатин</b>
<b>Елтромбопаг 75 mg еднаш дневно, 5 дена</b>	10 mg, поединечна доза	1,6 пати ↑
<b>Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg двапати дневно, 7 дена</b>	10 mg еднаш дневно, 7 дена	1,5 пати ↑
<b>Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg двапати дневно, 11 дена</b>	10 mg, поединечна	1,4 пати ↑

	доза	
Дронедарон 400 mg двапати дневно	нема податоци	1,4 пати ↑
Итраконазол 200 mg еднаш дневно, 5 дена	10 mg, поединечна доза	** 1,4 пати ↑
Езетимиб 10 mg еднаш дневно, 14 дена	10 mg, еднаш дневно, 14 дена	** 1,2 пати ↑
<b>Намалување на AUC за росувастатин</b>		
<b>Дозирање на лекот со којшто стапува во интеракција</b>	<b>Дозирање на росувастатин</b>	<b>Промена на AUC* за росувастатин</b>
Еритромицин 500 mg четирипати дневно, 7 дена	80 mg, поединечна доза	20 % ↓
Баикалин 50 mg трипати дневно, 14 дена	20 mg, поединечна доза	47 % ↓
<p>*Податоците претставени во формат x-пати претставуваат едноставен однос помеѓу истовремената примена на росувастатин со друг лек и примената само на росувастатин. Податоците прикажани како % промена претставуваат % релативна разлика во однос на примената само на росувастатин. Зголемувањето е означено со „↑“, а намалувањето со „↓“.</p> <p>**Неколку студии на интеракција се спроведени со различни дози росувастатин, а во табелата се прикажани оние со најзначаен однос.</p> <p>AUC = area under curve (површина под крива)</p>		

Следните медицински производи/комбинации немаа клинички значителен ефект врз односот на AUC за росувастатин при истовремена примена: алеглитазар 0,3 mg 7 дена; фенофибрат 67 mg трипати дневно, 7 дена; флуконазол 200 mg еднаш дневно, 11 дена; фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg, двапати дневно, 8 дена; кетоконазол 200 mg двапати дневно, 7 дена; рифампин 450 mg еднаш дневно, 7 дена; силимарин 140 mg трипати на ден, 5 дена.

#### Влијанието на росувастатин врз лековите коишто се применуваат истовремено

**Антагонисти на витаминот К:** како и со другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, во почетокот на терапијата или при зголемувањето на дозата при титрација кај пациенти коишто истовремено земаат антагонисти на витаминот К (на пр., варфарин или други кумарински антагонисти) може да се појави зголемување на INR (интернационален нормализирачки сооднос). Прекилот или намалувањето на дозата росувастатин може да резултира со намалување на INR. Во овие ситуации е потребно внимателно следење на INR.

**Орални контрацептиви/хормонска супституционална терапија:** истовремената примена на росувастатин и на орални контрацептиви резултирала со зголемување на AUC за етинил естрадиол и норгестрел за 26 %, односно за 34 %. Овие зголемени вредности во плазмата треба да се земат предвид при изборот на оралната контрацептивна доза. Нема достапни фармакокинетички податоци кај лица што истовремено земале росувастатин и хормонски лекови, поради што не може да се исклучат сличните ефекти. Сепак, оваа комбинација била интензивно употребувана кај жени што учествувале во клинички студии и била добро толерирана.

## Други лекови

**Дигоксин:** врз основа на податоците од изведените студии на интеракции, не се очекуваат клинички релевантни интеракции.

**Фузидинска киселина:** не се спроведени студии за испитување на можните интеракции помеѓу росувастатин и фузидинска киселина. Ризикот од миопатија, како и ризикот од рабдомиолиза, може да биде зголемен при истовремена системска примена на фузидинска киселина и статини. Механизмот на оваа интеракција (без разлика дали е фармакодинамичка или фармакокинетичка, или и двете) е непознат. Кај пациентите што ја примале оваа комбинација е забележана појава на рабдомиолиза (дури и со фатален исход).

Доколку е неопходна системската примена на фузидинска киселина, третманот со росувастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фузидинска киселина (видете во делот 4.4).

**Педијатриска популација:** студиите на интеракции се спроведени само кај возрасни лица. Степенот на интеракции во педијатриската популација е непознат.

## 4.6 Плодност, бременост и доење

### Бременост

Росувастатинот е контраиндициран за време на бременоста.

Жените што се во репродуктивен период треба да користат соодветни контрацептивни мерки за време на терапијата со росувастатин.

Холестеролот и другите продукти на биосинтезата на холестеролот се есенцијални за развојот на фетусот поради што потенцијалниот ризик од примената на инхибиторите на HMG-CoA-редуктаза ја надминува придобивката од примената за време на бременоста. Студиите на животни покажале ограничена репродуктивна токсичност (видете во делот 5.3). Доколку пациентката забремени во текот на лекувањето со росувастатин, третманот треба да се прекине веднаш.

### Доење

Ограничени податоци од објавени извештаи укажуваат на тоа дека росувастатин е присутен во мајчиното млеко.

Росувастатинот е контраиндициран за време на доењето.

Росувастатинот се излучува во млекото кај стаорците.

Поради механизмот на дејствување на росувастатин, постои потенцијален ризик од несакани реакции кај новороденчето.

### Плодност

Нема достапни податоци од клинички испитувања за влијанието на росувастатин врз плодноста кај луѓето.

## 4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за одредување на дејството врз способноста за возење и за ракување со машини. Врз основа на фармакодинамичките карактеристики, мала е веројатноста да влијае на овие способности. При возење или при ракување со машини треба да се земе предвид појавата на вртоглавица за време на третманот.



#### 4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства коишто се забележани при примената на росувастатин, главно, се лесни и минливи. Во контролираните клинички студии помалку од 4 % од лекуваните со росувастатин престанале со употребата поради појавата на несакани дејства.

Врз основа на клиничките студии и обемното постмаркетиншко искуство, следната табела го прикажува профилот на несаканите дејства за росувастатин. Несаканите дејства се класифицирани според фреквенцијата и според органските системи.

Несаканите дејства се класифицирани по фреквенција според следната дефиниција: чести ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); помалку чести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ); многу ретки ( $\leq 1/10\ 000$ ), непознато (не може да се одреди врз основа на достапните податоци).

##### Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем

Ретки: тромбцитопенија.

##### Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: хиперсензитивни реакции, вклучувајќи и ангиоедем.

##### Нарушувања на ендокриниот систем

Чести: дијабетес мелитус<sup>1</sup>.

##### Психијатриски нарушувања

Непознато: депресија.

##### Нарушување на нервниот систем

Чести: главоболка, вртоглавица.

Многу ретки: полиневропатија, губење на памтењето.

Непознато: периферна невропатија, нарушување на сонот (вклучувајќи несоница и кошмари), мијастенија гравис.

##### Нарушувања на окото

Непознато: окуларна мијастенија.

##### Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Непознато: кашлица, диспнеја.

##### Гастроинтестинални нарушувања

Чести: опстипација, наузеја, абдоминална болка.

Ретки: панкреатитис.

Непознато: дијареја.

##### Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Ретки: зголемени вредности на хепаталните трансминази.

Многу ретки: жолтица, хепатитис.

##### Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Помалку чести: прутитус, исип, уртикарија.

Непознато Стивенс-Джонсонов синдром, реакција на лек со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром)



### Нарушувања на мускулно-коскено и на сврзното ткиво

Чести: мијалгија.

Ретки: миопатија (вклучувајќи миозитис), рабдомиолиза, синдром сличен на лупус, мускулна руптура.

Многу ретки: артралгија.

Непознато: тендинопатија понекогаш искомпликувана со руптура, имунолошки посредувана некротизирачка миопатија.

### Нарушувања на реналниот и на уринарниот систем

Многу ретки: хематурија.

### Нарушувања на репродуктивниот систем и на градите

Многу ретки: гинекомастија.

### Општи нарушувања и состојби на местото на апликација

Чести: астенија.

Непознато: едем.

<sup>1</sup>Фреквенцијата ќе зависи од присуството или од отсуството на факторите на ризик (нивото на гликоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, покаченото ниво на триглицериди, анамнеза за хипертензија).

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, инциденцијата на појава на несаканите дејства има тенденција да е дозно зависна.

**Ренални ефекти:** кај пациентите лекувани со росувастатин е детектирана протеинурија со уринарна тест-лента, најчесто од тубуларно потекло. Наодот на протеини во урината се движи од отсуство, наод во трагови, па сè до присуство од ++ или повеќе, кај  $< 1$  % од пациентите за време на третманот со дози од 10 mg и 20 mg и околу 3 % од пациентите третирани со дози од 40 mg. Забележано е мало зголемување на вредностите од отсуство или наод во трагови до присуство од + кај пациентите лекувани со 20 mg. Во повеќето случаи протеинуријата се намалила или исчезнала спонтано во текот на терапијата. Прегледот на податоците од клиничките студии и постмаркетиншкото искуство не пронашле причинска врска помеѓу протеинуријата и акутната или прогресивна ренална болест.

Забележана е хематурија кај пациентите лекувани со росувастатин, а податоците од клиничките студии покажуваат дека стапката на нејзина појава е ретка.

**Скелетно-мускулни ефекти:** дејствата врз скелетните мускули, на пример мијалгија, миопатија (како и миозитис) и ретко рабдомиолиза со акутно бубрежно оштетување и без акутно бубрежно оштетување, се забележани кај пациентите лекувани со сите дози росувастатин, но најчесто со оние над 20 mg.

Дозно зависното зголемување на нивото на креатин киназа е забележано кај пациентите што земаат росувастатин; најголем број од случаите биле лесни, асимптоматски и минливи. Доколку нивото на креатин киназа е зголемено ( $> 5$  пати од горната граница на нормалната вредност), третманот треба да се прекине (видете во делот 4.4).

**Хепатални ефекти:** како и со другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, забележано е дозно зависно зголемување на трансаминазите кај мал број пациенти што земале росувастатин; најголем број од случаите биле лесни, асимптоматски и минливи.

Следните несакани ефекти се пријавени при употребата на некои статини:

- сексуална дисфункција;
- исклучително ретки случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (видете во делот 4.4).

Стапката на рабдомиолиза и сериозни ренални и хепатални нарушувања (најчесто покачени хепатални трансминази) е поголема кај лицата што земале дози од 40 mg.

#### Педијатриска популација

Во клиничките студии кај деца и кај адолесценти што примале росувастатин 52 недели било почесто забележано зголемување на креатин киназата (> 10 пати од горната граница на нормалната вредност) и на мускулните симптоми за време на вежбање и на зголемена физичка активност во споредба со клиничките студии кај возрасни (видете во делот 4.4). Во други случаи, профилот за безбедност на росувастатин бил сличен кај деца и кај адолесценти во споредба со возрасни.

#### Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

### 4.9. Предозирање

Нема специфична терапија во случај на предозирање. Доколку настане предозирање, пациентот треба да се лекува симптоматски и да се спроведат супортивни мерки, според потребите. Потребно е да се направат тестови за испитување на функцијата на црниот дроб и треба да се следи серумското ниво на креатин киназата. Малку е веројатно дека хемодијализата може да биде од корист.

## 5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1 Фармакодинамски својства

**Фармакотерапевтска група:** инхибитори на HMG-CoA-редуктаза.  
**Анатомско-терапевтско-хемиска класификација (АТС):** C10AA07

#### Механизам на дејство

Росувастатин е селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктаза, ензим којшто ја ограничува брзината со којашто се конвертира 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А во мевалонат, прекурсор за холестерол. Примарно место за дејствување на росувастатинот е црниот дроб, целен орган за намалување на холестеролот. Росувастатинот го зголемува бројот на хепаталните LDL-рецептори на површинските клетки и го зголемува преземањето и катаболизмот на LDL и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, смалувајќи го вкупниот број на VLDL-честичките и на LDL-честичките.



### Фармакодинамички дејства

Росувастатинот ги намалува зголемениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите, а го зголемува HDL-холестеролот.

Исто така, го намалува ApoB, non-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, а го зголемува ApoA-I (видете во табела 2). Овој лек го намалува коефициентот на LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и non-HDL-C/HDL-C како и ApoB/ApoA-I.

**Табела 2: Дозен одговор кај пациентите со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (приспособен среден процент на промена во однос на преттераписткото ниво)**

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	non-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

Тераписткото дејство се постигнува во рок од една недела по започнувањето на терапијата, а 90 % од максималното дејство се постигнува по 2 недели. Максималното дејство вообичаено се постигнува во рок од 4 недели, и потоа се одржува.

### Клиничка ефикасност и безбедност

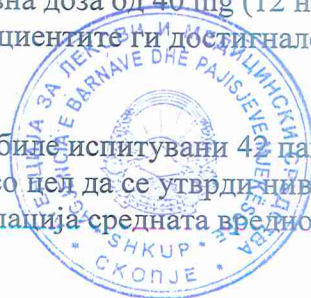
Росувастатинот е ефикасен кај возрасни со хиперхолестеролемија, со или без хипертриглицеридемија, независно од расата, полот или од возраста, и кај посебните популации какви што се дијабетичарите или пациентите со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од податоците од една студија во трета фаза е покажано дека овој лек е ефикасен за лекување на повеќето пациенти што имаат хиперхолестеролемија тип IIa и IIb (средна преттерапистка вредност на LDL-C околу 4.8 mmol/l) според вредностите кои се дефинирани од Европското здружение за атеросклероза (EAS; 1998); околу 80 % од пациентите лекувани со дози од 10 mg достигнале целни вредности според EAS со ниво за LDL-C (< 3 mmol/l).

Во една голема студија со форсиран титрационен дизајн, 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија добивале росувастатин од 20 mg до 80 mg. Според параметрите за липидите и терапистките цели, сите дози покажале поволно дејство. По извршената титрација до дневна доза од 40 mg (12 неделна терапија), LDL-C бил намален за 53 %. 33 % од пациентите ги достигнале вредностите од водичот EAS за ниво LDL-C (< 3 mmol/l).

Во една отворена студија со форсирана титрација биле испитувани 422 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија со цел да се утврди нивниот одговор на лекот росувастатин 20 – 40 mg. Во целата популација средната вредност за LDL-C била намалена за 22 %.

Во една клиничка студија со ограничен број пациенти е покажано дека лекот росувастатин има дополнително (адитивно) дејство на намалување на триглицеридите кога се користи во комбинација со фенофибрат, како и зголемување на нивото на HDL-



С кога се користи во комбинација со нијацин (видете во делот 4.4).

Во една мултицентрична, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (МЕТЕОР) 984 пациенти на возраст помеѓу 45 и 70 години, со низок ризик за коронарна болест на срцето (којашто се дефинира како Фрамингамски ризик < 10 % во период од 10 години) и со средна вредност на LDL-C од 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но со супклиничка атеросклероза (детектирана со Carotid Intima Media Thickness – CIMT), биле рандомизирани на група којашто примала 40 mg росувастанин еднаш дневно или плацебо во текот на 2 години. Росувастанинот значајно ја намалил стапката на прогресија од максималната CIMT на 12 точки на каротидната артерија во споредба со плацебо за - 0,0145 mm/годишно [со интервал 95 %: - 0,0196, - 0,0093;  $p < 0,0001$ ]. Промената од преттерапиското ниво изнесувала - 0,0014 mm/годишно (- 0,12 % годишно (не е значајно)) за росувастанин во споредба со прогресијата од +0,0131mm/годишно (1,12 % годишно ( $p < 0,0001$ )) за плацебо. Не се покажала директна корелација помеѓу намалениот CIMT и намалениот ризик од кардиоваскуларни нарушувања. Популацијата којашто била опфатена со студијата МЕТЕОР била нискоризична за коронарна болест на срцето и не била целна популација за лекот росувастанин од 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препишува само кај пациентите со тешка хиперхолестеролемија изложени на висок кардиоваскуларен ризик (видете во делот 4.2).

Во студијата *Оправданоста на примената на статините во примарна превенција: интервенциска студија на проценка на росувастанин* (англ. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin – JUPITER) влијанието на росувастанин на појавата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни (КВ) болести била проценета кај 17.802 мажи ( $\geq 50$  годишна старост) и жени ( $\geq 60$  годишна старост).

Испитаниците во студијата случајно биле распоредени во плацебо група ( $n = 8\,901$ ) и во група којашто земала росувастанин 20 mg еднаш дневно ( $n = 8\,901$ ) и биле следени во просек од 2 години.

Концентрација на LDL-холестеролот била намалена за 45 % ( $p < 0,001$ ) во групата што земала росувастанин во споредба со плацебо.

Во постхок анализа на високоризични подгрупи, кај испитаниците со Фрамингам ризик скор > 20 % (1 558 испитаници) постоело значајно намалување со комбиниран исход којшто опфаќа кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокард ( $p = 0,028$ ) при терапија со росувастанин во однос на плацебо. Апсолутното намалување на ризикот на 1 000 пациенти годишно било 8,8.

Вкупниот морталитет бил непроменет во оваа високоризична група ( $p = 0,193$ ). Во постхок анализата на високоризичните подгрупи на испитаници (вкупно 9.302 испитаници) со основен SCORE ризик  $\geq 5$  % (екстраполиран да исклучи учесници постари од 65 година) постоело значајно намалување на комбинираниот примарен параметар на ефикасност којшто опфаќа кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокардот ( $p = 0,0003$ ) при терапија со росувастанин во однос на плацебо. Апсолутно намалување на степенот на ризик било 5,1 на 1 000 пациенти годишно. Вкупниот морталитет бил непроменет во оваа високоризична група ( $p = 0,076$ ).

Во студијата JUPITER 6,6 % од пациентите што примале росувастанин и 6,2 % од пациентите што примале плацебо ја прекинале употребата на лековите поради несакани реакции. Најчести несакани реакции коишто довеле до прекин на терапијата се: мијалгија (0,3 % групата со росувастанин, 0,2 % групата со плацебо), абдоминална болка (0,03 % групата со росувастанин, 0,02 % групата со плацебо) и исип (0,02 %

групата со росувастатин, 0,03 % групата со плацебо).

Најчести несакани реакции со фреквенција повисока или еднаква на плацебо биле инфекции на уринарен тракт (8,7 % групата со росувастатин, 8,6 % групата со плацебо), назофарингитис (7,6 % групата со росувастатин, 7,2 % групата со плацебо), болки во грбот (7,6 % групата со росувастатин, 6,9 % групата со плацебо) и мијалгија (7,6 % групата со росувастатин, 6,6 % групата со плацебо).

### Педијатриска популација

Во една двојно слепа, рандомизирана, мултицентрична, плацебо контролирана клиничка студија со времетраење од 12 недели (n = 176,97 момчиња и 79 девојчиња), по која следувала 40-неделна (n = 173,96 момчиња и 77 девојчиња) отворена студија со фаза на титрација на дозата росувастатин, кај пациенти на возраст од 10 до 17 години (девојчиња со Танеров стадиум II – V кај кои поминало најмалку една година од првиот менструален циклус) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, примале росувастатин 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо еднаш дневно во текот на 12 недели, а потоа сите примале росувастатин еднаш дневно во текот на 40 недели. На почетокот на студијата приближно 30 % од пациентите биле на возраст помеѓу 10 – 13 години и приближно 17 % биле во Танеров стадиум II, 18 % во Танеров стадиум III, 40 % во Танеров стадиум IV и 25 % во Танеров стадиум V.

LDL-холестерол бил намален за 38,3 % со земање 5 mg росувастатин, 44,6 % со земање 10 mg росувастатин и 50,0 % со земање 20 mg росувастатин, во споредба со 0,7 % при земање плацебо.

По 40 недели од отвореното следење, со максимална доза од 20 mg еднаш дневно, 70 од 173 пациенти (40,5 %) го постигнале целното ниво на LDL-холестерол којшто е понизок од 2,8 mmol/l.

По 52 недели од терапијата во склоп на оваа студија не е забележано влијание врз растот, тежината, ВМИ или врз половото созревање (видете во делот 4.4). Оваа студија (n = 176) не е погодна за споредба на ретките несакани реакции.

Исто така, росувастатинот бил проучуван во една 2-годишна отворена студија со метод на титрација до постигнување на целната вредност, кај 198 деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 17 години (88 момчиња и 110 девојчиња, Танеров стадиум < II – IV). Почетната доза за сите пациенти била 5 mg еднаш дневно. Кај пациентите на возраст од 6 до 9 години (n = 64) дозата би можело да се титрира до максимална доза од 10 mg еднаш дневно, а кај пациентите од 10 до 17 години (n = 134) до максимална доза од 20 mg еднаш дневно.

По 24 месеци од лекувањето со росувастатин процентот на намалување на средната вредност на LS од почетната вредност на LDL-C била 43 % (почетна 236 mg/dL, по 24 месеци 133 mg/dL). За секоја група намалувањето на почетната вредност за LDL-C било -43 % (почетна 234 mg/dL по 24 месеци: 124 mg/dL), -45 % (почетна 234 mg/dL по 24 месеци 124 mg/dL) и -35 % (почетна 241 mg/dL по 24 месеци 153 mg/dL) кај соодветните возрасни групи 6 - < 10, 10- < 14 и 14- < 18.

Со примената на росувастатин од 5 mg, 10 mg и 20 mg е забележана значајна промена на почетната вредност за следните секундарни липидни и липопротеински варијабли: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/ HDL-C, TC/ HDL-C, TG/ HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Овие промени биле поврзани со подобриот липиден одговор и биле задржани во повеќе од 2 години.

Не биле забележани ефекти врз растот, тежината, ВМІ или врз половото созревање по 24 месеци од третманот (видете во делот 4.4).

Росувастатинот бил проучуван во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо контролирана, мултицентрична, вкрстена (cross-over) студија со 20 mg еднаш дневно во споредба со плацебо кај 14 деца и адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Во студијата била вклучена воведна диететска фаза за време на која пациентите примале росувастатин 10 mg, вкрстена фаза која се состоела од 6-неделен третман со росувастатин 20 mg, по што следувал 6-неделен третман со плацебо и 12-неделна фаза на одржување за време на која сите пациенти примале росувастатин 20 mg. Пациентите што биле вклучени во студијата, а претходно примале езетимиб или подлегнале на афереза на липидите продолжиле со третманот за време на целата студија.

Било забележано статистички значајно ( $p = 0,005$ ) намалување на LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/L) по 6-неделно лекување со росувастатин 20 mg во споредба со плацебо. Било забележано статистички значајно намалување на вкупниот холестерол (20,1 %,  $p = 0,003$ ), non-HDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) и ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ). Исто така, било забележано и намалување на TG, LDL-C/HDL-C, вкупен холестерол/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 по 6-неделен третман со росувастатин 20 mg во однос на плацебо. Намалувањето на LDL-C по 6-неделен третман со росувастатин 20 mg, по што следувал 6-неделен третман со плацебо, било одржано и во текот на наредните 12 недели континуирана терапија.

Еден пациент имал дополнително намалување на LDL-C (8.0 %), вкупниот холестерол (6.7 %) и non-HDL-C (7.4 %) за време на 6-неделниот третман со 40 mg по зголемување на дозата.

За време на продолжената отворена студија кај 9 од пациентите лекувани со 20 mg росувастатин во период од 90 недели, намалувањето на LDL-C било одржувано во опсег од - 12,1 % до - 21,3 %.

Кај седумте деца и адолесценти што биле евалуирани (на возраст од 8 до 17 години) во отворената студија со забрзано титрирање на дозата со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете погоре), процентот на намалување на LDL-C (21,0 %), вкупниот холестерол (19,2 %) и non-HDL-C (21,0 %) од почетните вредности, по 6-неделен третман со росувастатин 20 mg, бил конзистентен со тој што е споменат во горенаведената студија кај деца и кај адолесценти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија.

Европската агенција за лекови се откажала од должноста за поднесување на резултатите од студиите за росувастатин кај педијатриската популација при третман на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, примарна комбинирана дислипидемија и превенција на кардиоваскуларни заболувања (видете во делот 4.2 за информации за употреба кај педијатриска популација).

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Максималната концентрација на росувастатин во плазмата се постигнува за приближно 5 часа по орална примена. Апсолутната биолошка расположливост изнесува околу 20

%.

### Дистрибуција

Росувастатинот екстензивно се презема во црниот дроб, којшто е примарно место за синтеза на холестеролот и на клиренсот на LDL-C. Волуменот на дистрибуција за росувастатин изнесува приближно 134 L. Приближно 90 % од росувастатинот се врзува со протеините на плазмата, главно со албумините.

### Биотрансформација

Метаболизмот на росувастатин е ограничен (околу 10 %). Испитувањата *ин vitro* на метаболизмот со примена на хумани хепатоцити покажува дека росувастатинот споро се метаболизира од страна на цитохромот P450. CYP2C9 бил основен изоензим, а 2C19, 3A4 и 2D6 биле вклучени во помала мера. Главните идентификувани метаболити се N-десметил и лактонските метаболити. Метаболитот N-десметил е приближно 50 % помалку активен од росувастатинот, додека лактоните се сметаат за клинички неактивни. На росувастатин отпаѓа повеќе од 90 % од активноста на циркулирачката HMG-CoA-редуктаза.

### Елиминација

Приближно 90 % од дозата росувастатин се излачува во непроменет облик во фецесот (се состои од ресорбирани и нересорбирани активни супстанции), а преостанатиот дел се излачува преку урината. Околу 5 % се излачува преку урината во непроменет облик. Полувремето на елиминација од плазмата е околу 19 часа и тоа не се зголемува со зголемување на дозата. Геометриската средина на клиренсот од плазмата изнесува околу 50 литри/час (коефициент на варијација 21,7 %). Како и со другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, во преземањето на росувастатинот во црниот дроб се вклучува и мембрански транспортер OATP-C. Овој транспортер е важен за хепаталната елиминација на росувастатинот.

### Линеарност

Системската изложеност на росувастатинот се зголемува пропорционално во зависност од дозата. Нема промена во фармакокинетичките параметри по внесувањето повеќекратни дневни дози.

### Посебни популации

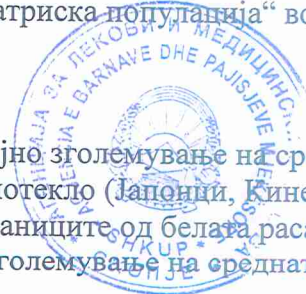
#### *Возраст и пол*

Нема клинички релевантни фармакокинетички дејства во однос на возраста или на полот кај возрасната популација. Фармакокинетиката на росувастатин кај децата и кај адолесцентите со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија била слична со онаа кај возрасните доброволци (видете во делот „Педијатриска популација“ во текстот подолу).

#### *Раса*

Фармакокинетичките студии покажуваат приближно двојно зголемување на средните вредности за AUC и за  $C_{max}$  кај испитаниците од азиско потекло (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со испитаниците од белата раса. Азијатите од индиско потекло покажале околу 1,3 пати зголемување на средната вредноста за AUC и за  $C_{max}$ .

Популациската фармакокинетичка анализа не открила клинички релевантна разлика во фармакокинетиката помеѓу припадниците на белата и на црната раса.



### *Ренална инсуфициенција*

Во една студија на испитаници со различни нивоа на бубрежна инсуфициенција, од блага до умерена бубрежна инсуфициенција, немало влијание врз концентрацијата на росувастатин или на метаболитот N-десметил во плазмата. Испитаниците со тешка инсуфициенција (CrCl < 30 ml/min) имале тројно повеќе концентрација во плазмата и девет пати поголема концентрација на метаболитот N-десметил во споредба со здравите доброволци. Концентрацијата на росувастатин во состојба на рамнотежа кај испитаниците на хемодијализа биле во просек 50 % повеќе во однос на здравите доброволци.

### *Хепатална инсуфициенција*

Во една студија на испитаници со различно ниво на хепатална инсуфициенција немало докази за зголемена концентрација на росувастатин кај испитаниците со Child-Pugh резултат 7 и помалку.

Меѓутоа, двајца испитаници што имале Child-Pugh резултат 8 и 9 покажале двојно зголемена системска изложеност во споредба со испитаниците што имале низок резултат според Child-Pugh. Нема искуства со испитаници што имале Child-Pugh резултат поголем од 9.

### *Генетски полиморфизам*

Диспозиција на инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, вклучувајќи го и росувастатинот, е поврзана со OATP1B1 и BCRP транспортни протеини кодирани со гените SLCO1B1 ген (OATP1B1) и со ABCG2 ген (BCRP). Одредени варијанти на овие гени, како SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA се поврзани со приближно 1.6-пати поголема експозиција (AUC) на росувастатин или 2.4-пати поголема изложеност, во споредба со генотиповите SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Кај пациентите за кои е познато дека ги имаат овие генотипови (SLCO1B1 c.521CC or ABCG2 c.421AA), се препорачува пониска дневна доза росувастатин.

### *Педијатриска популација*

Две фармакокинетички студии со росувастатин (дадени како таблети) кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 17 или од 6 до 17 години (вкупно 214 пациенти) покажале дека експозицијата кај педијатриските пациенти е компаративна или пониска во однос на возрасните пациенти. Експозицијата на росувастатин можела да се предвиди во поглед на доза и време во период од 2 години.

## **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Претклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик кај хуманата популација врз основа на конвенционалните испитувања на фармаколошката безбедност, генотоксичност и на карциногениот потенцијал. Специфичното тестирање на hERG не е евалуирано. Не се забележани несакани дејства во текот на клиничките студии, но се забележани кај животните со слично ниво на изложеност како при клиничките студии: во студиите на токсичност со повторувани дози се забележани хистопатолошки промени на црниот дроб, настанати најверојатно како последица на фармаколошките активности на росувастатинот кај глувци, стаорци и во помала мера во жолчното кесе кај кучињата, но не и кај мајмуните. Покрај тоа, при поголеми дози кај мајмуните и кај кучињата е воочена тестикуларна токсичност. Репродуктивната токсичност била евидентна кај стаорци со намалување на големината, тежината и на степенот на преживување на потомството при дози токсични за мајката, при што системското изложување на лекот било неколку пати повисоко од нивото на терапевтска

изложеност.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Листа на помошни супстанции

*Таблетно јадро:*

- микрокристална целулоза;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- кросповидон;
- лактоза монохидрат;
- магнезиум стеарат.

*Филм-обвивка:*

- хипромелоза;
- титан диоксид (E171);
- лактоза монохидрат;
- триацетин;
- железо оксид, жолт (E172) – само за таблетите од 5 mg;
- железо оксид, црвен (E172) – за таблети од 10 mg, 20 mg и 40 mg.

### 6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

### 6.3 Рок на траење

Три (3) години.

### 6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Лекот не бара посебни температурни услови за чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

### 6.5 Природа и содржина на пакување

Таблетите се спакувани во блистер (ALU/ALU). Секој блистер содржи 10 таблети. Кутијата содржи 30 таблети (3 блистери x 10) и упатство за корисникот.

### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

Неискористениот производ или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр. 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија



тел.: +389 2 31 04 000  
факс: +389 2 31 04 021  
[www.alkaloid.com.mk](http://www.alkaloid.com.mk)

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ /ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА  
СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2025

