

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) се неадекватни.



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 овие 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 другите ризик-фактори.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Пациентите треба да се подложат на стандардна диета за снижување на холестеролот пред да се започне 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 или без храна.

Терапија на хиперхолестеролемија

Препорачаната почетна доза е 5 mg или 10 mg, земена перорално, еднаш дневно, кај пациенти кои не се лекувале со статини или кај пациенти кои 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 (Tanner-ов 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 започне со примената 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 потребно е проверка на бубрежната функција. Нема искуство со пациентите кои имаат Child-Pugh (со оценка повисока 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

Познато е дека специфични типови на генетски полиморфизам може да доведат до зголемени концентрации на росувастатин (видете во делот 5.2). Кај пациентите кои се носители на овие специфични типови на полиморфизам се препорачуваат пониски дози.

Дозирање кај пациенти предиспонирани за развој на миопатија

Препорачаната почетна доза е 5 mg кај пациентите кои 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 другите 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, потребен е 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 кое 3 пати ја надминува горната граница на нормалните вредности.
- Кај пациенти со тешка бубрежната инсуфициенција (креатин клиренс < 30 ml/min).
- Кај пациенти со миопатија.
- При истовремена примена на циклоспорин.
- За време на бременост и на лактација, како и кај жени во репродуктивниот период кои 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 азиската 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 мерно стапче, најчесто од тубуларно потекло, при што во најголем број од случаите била транзиторна 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.

Скелетни мускулни ефекти

Дејството врз скелетните мускули како на пр. мијалгија, миопатија и ретко рабдомиолиза се забележани 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 фармакодинамски 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 негово 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 нормалните вредности), треба повторно да се измери по 5 до 7 дена за да се потврдат резултатите. Доколку повторените тестови ја потврдуваат вредноста на СК > 5 пати од горната граница на нормалните вредности, третманот не треба да започне.

Пред терапијата

Росувастатин, како и другите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, треба да се пропишува со претпазливост кај пациенти со predisпозиција 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 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 нормалните вредности), не треба да се започне 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 потребно е да се одредат вредностите на креатин киназа. Ако овие вредности се значително зголемени (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности) или ако мускулните симптоми се тешки и предизвикуваат секојдневна непријатност (дури и ако вредностите на креатин киназата се ≤ 5 пати од нормалните), 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 започнување 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 (IMNM) за време на или по третманот со статини, 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 клиничките студии со росувастатин и со други лекови на мал број пациенти нема докази за зголемени скелетни мускулни ефекти. Зголемување на инциденцата на миозитис и миопатија се забележани кај пациентите кои примале други инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, заедно со дериватите на фибринска киселина, вклучувајќи ги гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолните 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 понатамошното влијание на нивото на липидите при истовремена примена на росувастатин со фибрати или со нијацин треба внимателно да се процени 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 фусидинска 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 фусидинска киселина третманот со росувастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фусидинска киселина. Забележани се случаи на рабдомиолиза (вклучувајќи ги и оние со фатален исход) кај пациентите кои 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 повторно да започне 7 дена по приемот на последната доза на фусидинска киселина. Во исклучителни околности, каде што е потребно продолжено лекување со фусидинска киселина, на пр. за лекување тешки инфекции, потребата од истовремена примена на росувастатин со фусидинска 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 предиспозиција 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 грчеви).

Хепатални ефекти

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

Се препорачува да се направат функционални хепатални тестови пред започнување на терапијата и 3 месеци по започнувањето на терапијата. Доколку нивото на серумските трансминази се зголеми за повеќе од 3 пати од горната граница на нормалните вредности, терапијата со росувастатин треба да се прекине или да се намали дозата. Стапката на сериозните хепатални несакани дејства (вклучувајќи главно зголемени вредности на хепаталните трансминази) во постмаркетиншкиот период е голема при примена на доза од 40 mg.

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

Раса

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

Инхибитори на протеаза

Зголемена системска концентрација на росувастатин е забележана кај пациентите кои примале росувастатин заедно со различни типови на 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 кои 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 кои 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).

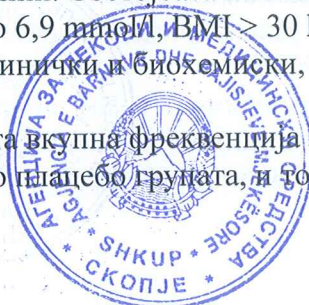
Интерстицијална белодробна болест

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 дека статините, како класа на лекови, доведуваат до пораст на нивото на гликоза во крвта и кај некои пациенти кај кои постои висок ризик за појава на дијабетес може да доведат до хипергликемија за којашто е потребна формална 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 кои се под ризик (ниво на гликоза на гладно – 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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, ВМІ и секундарните карактеристики на половото созревање според класификацијата на Tanner кај педијатриската популација на возраст од 6 до 17 години кои земаат росувастатин е ограничена на две години. По две години од студијата не биле забележани ефекти врз растот, тежината, ВМІ или врз половото созревање (видете во делот 5.1).

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

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 лекот и други форми на интеракција

Влијанието на лековите кои се применуваат истовремено со росувастатин

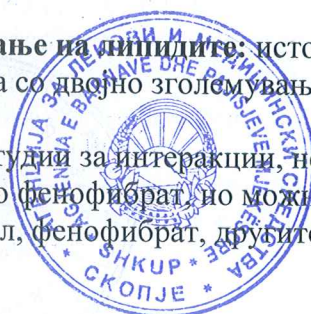
Инхибитори на транспортните протеини: росувастатин е супстрат на одредени транспортни протеини вклучувајќи ги и хепаталниот транспортер на преземање OATP1B1 и ефлуксниот транспортер BCRP. Истовремената примена на росувастатин со други лекови кои ги инхибираат овие транспортни протеини може да резултира со зголемена концентрација на росувастатин во плазмата и со зголемен ризик за миопатија (видете во деловите 4.2, 4.4 и Табела 1 во 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 кои 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 може значајно да ја зголемат изложеноста на росувастатин (видете Табела 1). Во една фармакокинетска 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 соодветно трикратно и седумкратно зголемување на AUC и на C_{max}. 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 Табела 1 во 4.5).

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 фармакокинетски интеракции со фенофибрат, но можна е појава на фармакодинамски 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 почетната доза е 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). Фармакодинамска 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 виво 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 започнува 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).

Табела 1		
Ефекти при истовремената примена на други лекови коишто влијаат на концентрацијата на росувастатин (AUC; по опаѓачкиот ефект) од објавените клинички студии		
Дозирање на лекот со којшто стапува во интеракција	Дозирање на росувастатин	Промена на AUC* за росувастатин
Циклоспорин 75 mg до 200 mg двапати дневно, 6 месеци	10 mg еднаш дневно, 10 дена	7,1 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 ↑
Симепревир 150 mg еднаш дневно, 7 дена	10 mg, поединечна доза	2,8 пати ↑
Велпатасвир 100 mg еднаш дневно	10 mg, поединечна доза	2,7 пати ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/Ритонавир 100 mg еднаш дневно/дасабувир 400 mg двапати дневно, 14 дена	5 mg поединечна доза	2,6 пати ↑
Гразпоревир 200 mg/елбасвир 50 mg еднаш дневно, 11 дена	10 mg поединечна доза	2,3 пати ↑
Глецапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg еднаш дневно, 7 дена	5 mg еднаш дневно, 7 дена	2,2 пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg двапати дневно, 17 дена	20 mg еднаш дневно, 7 дена	2,1 пати ↑
Клопидогрел 300 mg иницијално, и потоа 75 mg на секои 24 часа	20 mg, поединечна доза	2 пати ↑
Гемфиброзил 600 mg двапати дневно, 7 дена	80 mg, поединечна доза	1,9 пати ↑
Елтромбопаг 75 mg еднаш дневно, 5 дена	10 mg, поединечна доза	1,6 пати ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg двапати дневно, 7 дена	10 mg еднаш дневно, 7 дена	1,5 пати ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg двапати дневно, 11 дена	10 mg, поединечна доза	1,4 пати ↑
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 ↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg двапати дневно, 8 дена	10 mg, поединечна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дена	40 mg, 7 дена	↔
Силимарин 140 mg трипати дневно, 5 дена	10 mg, поединечна доза	↔
Фенофибрат 67 mg трипати дневно, 7 дена	10 mg, 7 дена	↔
Рифампин 450 mg еднаш дневно, 7 дена	20 mg, поединечна доза	↔
Кетоконазол 200 mg двапати дневно, 7 дена	80 mg, поединечна доза	↔
Флуконазол 200 mg еднаш дневно, 11 дена	80 mg, поединечна доза	↔
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 „↑“, без промена со „↔“, а намаалувањето со „↓“.</p> <p>**Неколку студии на интеракција се спроведени со различни дози росувастатин, а во табелата се прикажани оние со најзначаен однос.</p>		

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 кои истовремено земаат антагонисти на витаминот К (на пр. варфарин или други кумарински антагонисти) може да се појави зголемување на INR (интернационален нормализирачки коефициент). Прекилот или намалувањето на дозата росувастатин може да резултира со намалување на INR. Во овие ситуации потребно е внимателно следење на INR.

Орални контрацептиви/хормонска супституциона терапија: истовремената примена на росувастатин и оралните 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 фармакокинетски податоци кај лица кои истовремено земале росувастатин и хормонски лекови, поради што не може да се исклучат сличните ефекти. Сепак, оваа комбинација била интензивно употребувана кај жени кои 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.

Фусидинска киселина: Не се спроведени студии за испитување на можните интеракции помеѓу росувастатин и фусидинска киселина. Ризикот од миопатија, како и ризикот од рабдомиолиза, може да биде зголемен при истовремена системска примена на фусидинска киселина и статини. Механизмот на оваа интеракција (без разлика дали е фармакодинамска или фармакокинетска, или и двете) е непознат. Кај пациентите кои ја примале оваа комбинација забележано се пријавување рабдомиолиза (дури и со фатален исход). Доколку е неопходна системската примена на фусидинска киселина, третманот со росувастатин треба да биде прекинат во текот на лекувањето со фусидинска 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 кои 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 предноста 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 веднаш да се прекине. Доење

Росувастатинот е контраиндициран за време на доењето. Росувастатинот се излучува во млекото кај глупците. Нема податоци за излучување на лекот во млекото на жените (видете во делот 4.3).



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 фармакодинамските 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 по фреквенцијата и по органски системи.

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

Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: хиперсензитивни реакции, вклучувајќи и ангиоедем.

Нарушувања на ендокриниот систем

Чести: дијабетес¹.

Психијатриски нарушувања

Непозната: депресија.

Нарушување на нервниот систем

Чести: главоболка, вртоглавица.

Многу ретки: полиневропатија, губење на памтењето.

Непозната: периферна невропатија, нарушување на сонот (вклучувајќи несоница и кошмари).

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Непозната: кашлица, диспнеја.

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: опстипација, гадење, абдоминална болка.

Ретки: панкреатитис.

Непозната: дијареја.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Ретки: зголемени вредности на хепаталните трансаминази.

Многу ретки: жолтица, хепатитис.



Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Не многу чести: прутитус, исип, уртикарија.

Непозната: Stevens-Johnson-ов 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.

Непозната: тендинопатија понекогаш искомплицирана 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.

Непозната: отоци.

¹Фреквенцијата ќе зависи од присуството или од отсуството на ризик-факторите (нивото на гликоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², покаченото ниво на триглицериди, анамнеза за хипертензија).

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

Ренални ефекти: кај пациентите лекувани со росувастатин детектирана е протеинурија со мерно стапче, најчесто од тубуларно потекло. Наодот на протеините во урината се движи од одсуство, 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 ретка појава.

Скелетно-мускулни ефекти: дејствата врз скелетните мускули, на пр. мијалгија, миопатија (како и миозитис) и ретко рабдомиолиза со 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 кои земаат росувастатин; најголем број од случаите биле лесни, асимптоматски и минливи. Доколку нивото на креатин киназа е зголемено (> 5 пати од горната граница на нормалните вредности), 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 трансминазите кај мал број пациенти кои 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, сериозните ренални и хепатални нарушувања (најчесто покачени хепатални трансминази) е поголема кај лицата кои земале дози од 40 mg.

Педијатриска популација

Во клиничките студии кај деца и кај адолесценти кои примале росувастатин 52 недели било почесто забележано зголемување на креатин киназата (> 10 пати од горната граница на нормалните вредности) 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

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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.

АТЦ код: 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 и на LDL-честиците.

Фармакодинамски дејства

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



Исто така го намалува ApoB, nonHDL-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 nonHDL-C/HDL-C како и ApoB/ApoA-I.

Табела 2: Дозен одговор кај пациентите со примарна хиперхолестеролемија (тип Па и Пб) (приспособен среден процент на промена во однос на предтерапиското ниво)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-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

Терапиското 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

Росувастинон е ефикасан кај возрасни со хиперхолестеролемија, со или без хипертриглицеридемија, независно од расата, полот или возраста, и кај посебните популации како што се дијабетичарите или пациентите со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од податоците од една студија во трета фаза покажано е дека овој лек е ефикасен за лекување на повеќето пациенти кои имаат хиперхолестеролемија тип Па и Пб (средна предтераписка вредност 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 росувастинон од 20 mg до 80 mg. Според параметрите за липидите и тераписките 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 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија со цел да се утврди нивниот одговор на лекот росувастинон 20 – 40 mg. Во целата популација средната вредност за LDL-C била намалена за 22 %.

Во една клиничка студија со ограничен број пациенти, покажано е дека лекот росувастинон има дополнително (адитивно) дејство на намалување на триглицеридите кога се користи во комбинација со фенофибрат, како и зголемување на нивото на HDL-C кога се користи во комбинација со нијацин (видете во делот 4.4).

Во една мултицентрична, двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија (METEOR) 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 росувастинон еднаш дневно или плацебо во тек на 2 години. Росувастинонот 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 предтерапиското 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 СИМТ и намалениот ризик од кардиоваскуларни нарушувања. Популацијата којашто била опфатена со студијата METEOR 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 пропишува само кај пациентите со тешка хиперхолестеролемија изложени на висок кардиоваскуларен ризик (видете во делот 4.2).

Оправданоста на примената на статините во примарна превенција: Интервенциска студија на процена на росувастанин (JUPITER), влијанието на росувастанин на појавата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни (КВ) болести била проценета кај 17 802 мажи (≥ 50 годишна старост) и жени (≥ 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 којашто је земала росувастанин во споредба со плацебо.

Во пост хок анализата на високо ризични подгрупи, кај испитаниците со Фрамингам ризик скор > 20 % (1 558 испитаника) 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 високо ризична група ($p = 0,193$). Во постхок анализата на високо ризичните подгрупи на испитаници (вкупно 9 302 испитаника) со основен SCORE ризик ≥ 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 високо ризична групи ($p = 0,076$).

Во студијата JUPITER 6,6 % од пациентите кои примале росувастанин и 6,2 % од пациентите кои 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 росувастанин, 0,03 % групата со плацебо).

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

Педијатријска 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 следела 40-неделна ($n = 173,96$ момчиња и 77 девојчиња) отворена студија со фаза на титрација на дозата росувастанин, кај пациенти на возраст од 10 до 17 години (девојчиња со Tanner-ов стадиум II – V кај кои поминало најмалку една година од првиот менструален циклус) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија примиле росувастанин 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо еднаш дневно во текот на 12

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 зголемувањето на дозата.

За време на продолжената отворена студија кај 9 од овие пациенти лекувани со 20 mg росувастатин во период од 90 недели, намалувањето на LDL-C било одржувано во опсег од -12.1% to -21.3%.

Кај седумте деца и адолесценти кои 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 %), вкупен холестерол (19,2 %) и non-HDL-C (21,0 %) од почетните вредности, по 6-неделен третман со росувастатин 20 mg бил конзистентен со тој 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).

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 *in 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 излучува во непроменет облик во фецесот (се состои од ресорбирани и нересорбирани активни супстанции), а преостанатиот дел се излучува преку урината. Околу 5 % се излучува 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 (коэффициент 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 фармакокинетските параметри по внесувањето повеќекратни дневни дози.

Посебни популации

Возраст и пол

Нема клинички релевантни фармакокинетски дејства во однос на возраста или на полот кај возрастната популација. Фармакокинетиката на росувастатин кај децата и кај адолесцентите со хетерозигота фамилијарна хиперхолестеролемиа била слична со онаа кај возрастните доброволци (видете во делот „Педијатриска популација” во текстот подолу).

Раса

Фармакокинетските 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 фармакокинетска 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 оцена 7 и помалку.

Меѓутоа, два испитаника кои имале Child-Pugh оцена 8 и 9 покажале двојно зголемена системска изложеност во споредба со испитаниците кои имале ниска оцена според Child-Pugh. Нема искуства со испитаници кои имале Child-Pugh оцена поголема од 9.

Генетски полиморфизам

Диспозиција на инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, вклучувајќи го и росувастатинот, вклучува OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. Кај пациентите со SLCO1B1 (OATP1B1) и/или со ABCG2 (BCRP) генетски полиморфизам постои ризик од зголемена експозиција на росувастатин. Индивидуален полиморфизам на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се асоцирани со поголема експозиција (AUC) на росувастатин во споредба со генотиповите SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Оваа специфична генотипизација не е сè уште воспоставена во клиничката пракса, но кај пациентите за кои е познато дека ги имаат овие типови на полиморфизам се препорачува пониска дневна доза росувастатин.



Педијатриска популација

Две фармакокинетски 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 безбедноста на медицинскиот производ

Претклиничките подаци 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 забележани се кај животните со слично ниво на изложеност како при клиничките студии: во студиите на токсичност со повторувани дози забележани се 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 глувците со намалување на големината, тежината и на степенот на преживување на потомството при дози токсични за мајката, при што системското изложување на лекот покажало неколкупати повисоки дози од тераписките.

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;
- жолт железно оксид (E172) – само за таблетите од 5 mg;
- црвен железно оксид (E172) – за таблети од 10 mg; 20 mg и 40 mg.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

Три (3) години.



6.4 Специјални мерки за чување

Лекот не бара посебни температурни услови за чување.

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

6.5 Изглед и содржина на пакувањето

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

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек и при употреба на лекот

Нема посебни барања.

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

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2021 г.



