

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Росукард / Rosucard, 5 mg Филм-обложени таблети  
Росукард / Rosucard, 10 mg Филм-обложени таблети  
Росукард / Rosucard, 20 mg Филм-обложени таблети  
Росукард / Rosucard, 40 mg Филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Росукард 5 mg, Филм-обложени таблети: Секоја филм-обложена таблета содржи 5,2 mg росувастатин калциум, што е еднакво на 5 mg росувастатин.  
Росукард 10 mg, Филм-обложени таблети: Секоја филм-обложена таблета содржи 10,4 mg росувастатин калциум, што е еднакво на 10 mg росувастатин.  
Росукард 20 mg, Филм-обложени таблети: Секоја филм-обложена таблета содржи 20,8 mg росувастатин калциум, што е еднакво на 20 mg росувастатин.  
Росукард 40 mg, Филм-обложени таблети: Секоја филм-обложена таблета содржи 41,6 mg росувастатин калциум, што е еднакво на 40 mg росувастатин.

Ексципиенси со познато дејство: лактоза монохидрат и натриум.

Росукард 5 mg, Филм-обложени таблети содржат 30 mg лактоза монохидрат и 0,0648 mg натриум.

Росукард 10 mg, Филм-обложени таблети содржат 60 mg лактоза монохидрат и 0,1296 mg натриум.

Росукард 20 mg, Филм-обложени таблети од содржат 120 mg лактоза монохидрат и 0,2592 mg натриум.

Росукард 40 mg, Филм-обложени таблети содржат 240 mg лактоза монохидрат и 0,5184 mg натриум.

За целосниот список на ексципиенси, видете го делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Росукард 5 mg, Филм-обложени таблети: бели до целосно бели, филм-обложени, тркалезни таблети со дијаметар припл. 5,1 mm.

Росукард 10 mg, Филм-обложени таблети: светло розеви, филм-обложени, овални, биконвексни таблети со разделна линија со должина припл. 8,8 mm и ширина припл. 4,5 mm. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

Росукард 20 mg, Филм-обложени таблети од 20 mg: розеви, филм-обложени, овални, биконвексни таблети со должина припл. 11,1 mm и ширина припл. 5,6 mm.

Росукард 40 mg, Филм-обложени таблети: темно розеви, филм-обложени, овални, биконвексни таблети со должина припл. 14,0 mm и ширина припл. 7,0 mm.



Handwritten signature or initials.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

#### Лекување на хиперхолестеролемија

Кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 6 години или постари со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa вклучувајќи хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) како додаток на диетата кога одговорот на диетата и на другите нефармаколошки мерки на лекување (на пр. вежбање, намалување на телесната тежина) не е задоволителен.

Кај возрасни, адолесценти и деца на возраст од 6 години или постари со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како додаток на диетата и други третмани за намалување на липидите (на пр. LDL афереза) или во случаи при кои таквите постапки на лекување не се соодветни.

#### Превенција на кардиоваскуларни настани

Превенција на сериозни кардиоваскуларни настани кај пациенти за кои се проценува дека имаат зголемен ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан (видете дел 5.1), како дополнување за корекција на други фактори на ризик.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред почетокот на лекувањето, пациентот треба да се стави на стандардна диета за намалување на холестеролот, која треба да продолжи и во текот на лечењето. Дозата треба да се прилагоди за секој поединечно во согласност со терапевтската цел и одговорот на секој поединечен пациент, користејќи ги усогласените важечки упатства.

#### Дозирање

##### *Лекување на хиперхолестеролемија*

Препорачаната почетна доза е 5 mg или 10 mg орално еднаш дневно и кај пациенти кои не примале статини или кај пациенти кои претходно земале друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза. Примената на доза од 5 mg може да се постигне со преполовување на таблетата од 10 mg кај разделната линија.

При изборот на почетната доза треба да се земе предвид нивото на холестерол во крвта кај секој поединечен пациент, идниот кардиоваскуларен ризик, како и можните ризици од несакани дејства (видете поглавја 4.4 и 4.8). Прилагодување на дозата кон поголемо ниво на доза може да се направи по 4 недели, доколку е потребно (видете дел 5.1). Земајќи ја предвид зголемената стапка за пријава на несакани дејства со доза од 40 mg во споредба со пониските дози (видете дел 4.8), конечното титрирање на дозата до максимална доза од 40 mg (2 × 20 mg) смее да се земе предвид само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (особено оние со фамилијарна хиперхолестеролемија), кај кои не се постигнува целта на лекување со 20 mg и кај кои ќе се спроведат рутински следења (видете дел 4.4). Се препорачува специјалистички надзор кога се почнува со примена на доза од 40 mg (2 × 20 mg).

#### *Превенција на кардиоваскуларни настани*

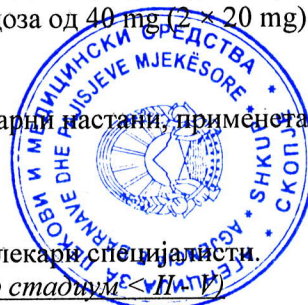
Во студијата за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани, примената е дневна доза од 20 mg (видете дел 5.1).

#### *Педијатриска популација*

Примената на лекот кај деца смее да спроведуваат само лекари специјалисти.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години (Танер стап I < II < III)

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија



Кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаената почетна доза е 5 mg на ден.

- Кај деца на возраст од 6 до 9 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаениот опсег на дозата изнесува 5-10 mg орално еднаш дневно. Безбедноста и ефикасноста на дози поголеми од 10 mg не се испитувани кај оваа популација.
- Кај деца на возраст од 10 до 17 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаениот опсег на дозата изнесува 5-20 mg орално еднаш дневно. Безбедноста и ефикасноста на дози поголеми од 20 mg не се испитувани кај оваа популација.

Титрацијата треба да се спроведува согласно индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти, како што е препорачано во препораките за педијатриско лечење (видете дел 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестеролот пред почетокот на третманот со росувастатин; со оваа диета треба да се продолжи за време на лекувањето со росувастатин.

#### Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

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

Се препорачува почетна доза од 5 до 10 mg еднаш дневно во зависност од возраста, тежината и претходна употреба на статини. Титрацијата до максималната доза од 20 mg еднаш дневно треба да се спроведе според индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти, како што е препорачано во препораките за лекување на педијатриската популација (видете дел 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестеролот пред почетокот на лекувањето со росувастатин; со оваа диета треба да се продолжи за време на лекувањето со росувастатин. Има ограничено искуство со дози различни од 20 mg кај оваа популација.

Таблетата од 40 mg не е погодна за употреба кај педијатриски пациенти.

#### Деца помлади од 6 години

Безбедноста и ефикасноста на примена на лекот кај деца помлади од 6 години не е испитувана. Затоа, не се препорачува росувастатин за примена кај деца помлади од 6 години.

#### Примена кај постари лица

Почетна доза од 5 mg се препорачува кај пациенти постари од 70 години (видете дел 4.4). Не е потребно друго прилагодување на дозата во однос на возраста.

#### Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција. Препорачаната почетна доза е 5 mg кај пациенти со умерено оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин < 60 ml/min). Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со умерено оштетување на бубрежната функција. Употребата на росувастатин кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција е контраиндицирана за сите дози (видете делови 4.3 и 5.2).

#### Дозирање кај пациенти со бубрежна слабост

Нема пораст на системската изложеност на росувастатин кај лица кои по Чајлд-Пјуовата (англ. Child-Pugh) класификација имаат резултат од 7 или пониски бодови. Сепак, се забележува зголемена системска изложеност кај лица кои согласно Чајлд-Пјуовата класификација имаат 8 и 9 бодови (видете дел 5.2). Кај овие пациенти треба да се земе предвид проценка на бубрежната функција (видете дел 4.4). Нема искуство кај лица кои имаат повеќе од 9 бодови по Чајлд-



Пјуовата класификација. Росувастатин е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (видете дел 4.3).

#### *Раса*

Забележана е зголемена системска изложеност кај Азијците (видете делови 4.3, 4.4 и 5.2). Препорачаната почетна доза е 5 mg за пациенти со азиско потекло. Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

#### *Генетски полиморфизам*

Познати се специфични типови на генетски полиморфизми кои може да доведат до зголемување на изложеноста на росувастатин (видете дел 5.2). За пациентите за кои е познато дека имаат такви специфични типови на полиморфизми, се препорачува помала дневна доза на росувастатин.

#### *Дозирање кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија*

Препорачаната почетна доза е 5 mg кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија (видете дел 4.4).

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај некои од овие пациенти (видете дел 4.3).

#### *Истовремена примена на други лекови*

Росувастатин е супстрат на различни транспортни протеини (на пр. OATP1B1 и BCRP). Ризикот од миопатија (вклучувајќи рабдомиолиза) се зголемува кога росувастатин се администрира истовремено со одредени лекови кои може да ја зголемат плазматската концентрација на росувастатин поради интеракции со овие транспортни протеини (на пр. циклоспорин и одредени инхибитори на протеаза, вклучувајќи комбинации на ритонавир со ататазан, лопинавир, и/или типранавир, видете ги деловите 4.4 и 4.5). Секогаш кога е можно, треба да се разгледа примената на алтернативни лекови и, доколку е потребно, да се размисли за привремено прекинување на терапијата со росувастатин. Во ситуации кога истовремена примена на овие лекови со росувастатин е неизбежна, мора внимателно да се земе предвид користа и ризикот од истовременото лекување како и од прилагодувањето на дозата на росувастатин (видете дел 4.5).

#### Начин на примена

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

### **4.3 Контраиндикации**

Росувастатин е контраиндициран:

- кај пациенти со преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.
- кај пациенти со активно заболување на црниот дроб, вклучително необјаснето, трајно покачување на вредностите на серумските трансминази и секое покачување на вредностите на серумските трансминази кое е 3 пати над горната граница на нормалниот опсег (ULN).
- кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин помал од 30 ml/min).
- кај пациенти со миопатија.
- кај пациенти кои истовремено земаат комбинација на софосбувир/велапатсвир/воксилапревир (видете дел 4.5)
- кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин.
- за време на бременост и доене и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветни контрацептивни средства.



Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија/рабдомиолиза. Таквите фактори вклучуваат:

- умерено оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатинин помал 60 ml/min).
- хипотироидизам.
- лична или семејна историја на наследни мускулни нарушувања.
- претходна историја на мускулна токсичност со друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба на алкохол.
- ситуации кога може да дојде до зголемување на нивоата во плазмата.
- Азијци.
- истовремена употреба на фибрати (видете делови 4.4, 4.5 и 5.2).

#### 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

##### Дејства врз функцијата на бубрезите

Протеинурија, откриена со тестирање со индикаторска лента и воглавно тубуларна по потекло, е забележана кај пациенти лекувани со повисоки дози на росувастатин, особено 40 mg, каде што во повеќето случаи била минлива или повремени. Не е докажано дека протеинуријата може да предвиди акутна или прогресивна бубрежна болест (видете дел 4.8). Стапката на пријавувани сериозни бубрежни несакани дејства по ставање на лекот во промет е поголема за дозата од 40 mg. Треба да се земе предвид проценка на бубрежната функција при рутинско следење на пациентите лекувани со доза од 40 mg.

##### Дејства врз скелетните мускули

Дејствата врз скелетните мускули, на пр. мијалгија, миопатија и ретко, рабдомиолиза се пријавени кај пациенти лекувани со росувастатин со која било доза, а особено со дози поголеми од 20 mg. Пријавени се многу ретки случаи на рабдомиолиза при употреба на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Не може да се исклучи фармакодинамската интеракција (видете дел 4.5) и затоа е потребно внимание при нивната комбинирана употреба.

Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, стапката на пријавување за рабдомиолиза поврзана со росувастатин по ставање на лекот во промет е поголема за дозата од 40 mg.

##### Одредување на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не смее да се одредува по напорни вежби или доколку постои каква било друга причина за зголемување на креатин киназа, што може да влијае на толкувањето на резултатите. Ако почетните нивоа на креатин киназа се значително покачени повеќе од пет пати над горната граница на нормалниот опсег), испитувањето треба да се повтори во рок од 5-7 дена. Ако повтореното испитување потврди дека почетната вредност на креатин киназа е повеќе од пет пати над горната граница на нормалниот опсег, лекувањето не треба да се започне.

##### Пред лекување

Росувастатин, како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, треба да се препишува со претпазливост кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија/рабдомиолиза. Таквите фактори вклучуваат:

- оштетена функција на бубрезите.
- хипотиреоза.
- лична или семејна историја на наследни мускулни нарушувања.
- претходна историја на мускулна токсичност со друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба на алкохол.



- возраст над 70 години.
- состојби каде што може да дојде до зголемено ниво во плазмата (видете делови 4.2, 4.5 и 5.2).
- истовремена употреба на фибрати.

Кај такви пациенти треба да се земе предвид ризикот од лекување во однос на можните придобивки и се препорачува клиничко следење. Доколку нивоата на креатин киназа се значително покачени при почетното одредување (повеќе од пет пати над горната граница на нормалниот опсег), лекувањето не треба да се започне.

#### За време на лекувањето

Од пациентите треба веднаш да се побара да пријават необјаслива мускулна болка, слабост или грчеви, особено ако се поврзани со малаксаност или треска. Кај овие пациенти треба да се измерат нивоата на креатин киназа. Лекувањето треба да се прекине ако нивоата на креатин киназа се значително покачени (повеќе од пет пати над горната граница на нормалниот опсег) или ако мускулните симптоми се сериозни и секојдневно предизвикуваат непријатност (дури и тогаш кога нивоата на креатин киназата се покачени пет пати или помалку во однос на горната граница на нормалниот опсег). Ако симптомите исчезнат и нивото на креатин киназа се врати во нормалниот опсег, тогаш треба да се размисли за повторно воведување на росувастатин или друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза во најниската доза со внимателно следење. Рутинско следење на нивоата на креатин киназа кај асимптоматски пациенти не е оправдано.

Имунолошки посредувана некротизиращка миопатија (IMNM) за време или по лекувањето со статини, вклучително и росувастатин се пријавува многу ретко.

Во клиничките испитувања нема докази за зголемено влијание врз скелетните мускули кај помал број на пациенти кои истовремено примале росувастатин и некоја друга терапија. Сепак, забележано е зголемување на инциденцата на миозитис и миопатија кај пациенти кои примале други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со деривати на фибринска киселина, вклучувајќи гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгали, инхибитори на протеаза и макролидни антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од миопатија кога се дава истовремено со други инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Затоа, комбинацијата на росувастатин и гемфиброзил не се препорачува. Придобивките од понатамошни промени во нивоата на липидите со комбинирана употреба на росувастатин со фибрати или ниацин треба внимателно да се проценат наспроти потенцијалните ризици од таквите комбинации.

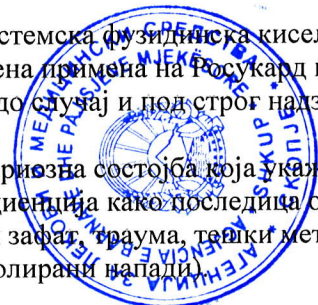
Росукард, не смее да се зема истовремено со системски формулации на фузидинска киселина ниту во рок од 7 дена по прекилот на лекувањето со фузидинска киселина. Кај пациенти кај кои употребата на системска фузидична киселина се смета за неопходна, лекувањето со статини треба да се прекине во текот на целото времетраење на лекувањето со фузидинска киселина. Има извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои примаат комбинација од фузидинска киселина и статини (видете дел 4.5). Пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат лекарска помош доколку почувствуваат какви било симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да се воведо по седум дена од последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни околности, кога е потребна долготрајна системска фузидинска киселина, на пр., за лекување на тешки инфекции, потребата за истовремена примена на Росукард и фузидинска киселина треба да се разгледува само од случај до случај и под строг надзор на лекар.

Росувастатин не треба да го користат пациенти со акутна, сериозна состојба која укажува на миопатија или предиспозиција за развој на ренална инсуфициенција како последица од рабдомиолиза (на пр. сепса, хипотензија, поголем хируршки зафат, траума, тешки метаболични, ендокринолошки и електролитни нарушувања; или неконтролирани напади).

Дејства врз црнодробната функција



Како што е случај и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, росувастатин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои консумираат прекумерни количини алкохол и/или имаат историја на заболување на црниот дроб. Се препорачува да се спроведат испитувања на функцијата на црниот дроб пред и 3 месеци по почетокот на лекувањето. Со употреба на росувастатин треба да се прекине или да се намали дозата доколку нивото на нивото на трансaminaзите во серумот е поголемо за 3 пати од горната граница на нормалниот опсег. Стапката за пријавени сериозни црнодробни несакани дејства (кои главно се состојат од зголемени црнодробни трансaminaзи) по ставање на лекот во промет е повисока при доза од 40 mg.

Кај пациенти со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотиреоза или нефротски синдром, треба да се лекува основната болест пред да се започне со терапија со росувастатин.

#### Раса

Фармакокинетските испитувања покажуваат зголемување на изложеноста кај Азијци во споредба со белци (видете делови 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Инхибитори на протеаза

Зголемена системска изложеност на росувастатин е забележана кај лица кои примаат росувастатин истовремено со различни инхибитори на протеаза во комбинација со ритонавир. Треба да се земе предвид и користа од намалувањето на липидите со употреба на росувастатин кај пациенти со ХИВ кои примаат инхибитори на протеаза и потенцијалот за зголемување на плазматските концентрации на росувастатин при започнување и зголемување на титрирање на дозите на росувастатин кај пациенти лекувани со инхибитори на протеаза. Не се препорачува истовремена употреба со одредени инхибитори на протеаза, освен доколку се прилагоди дозата на росувастатин (видете поглавја 4.2 и 4.5).

#### Интерстициска белодробна болест

Пријавени се исклучителни случаи на интерстициска белодробна болест кај некои статини, особено при долготрајно лекување (видете дел 4.8). Презентираните карактеристики може да вклучуваат диспнеја, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на тежината и треска). Доколку постои сомневање дека пациентот развил интерстицијална белодробна болест, терапијата со статини треба да се прекине.

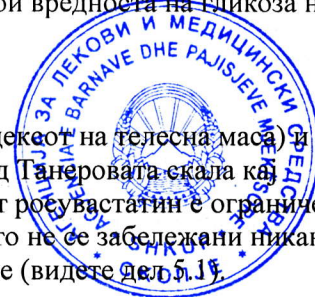
#### Дијабетес мелитус

Постојат докази кои покажуваат дека лековите од групата на статини го зголемуваат нивото на гликозата во крвта и кај некои пациенти, со висок ризик за развој на дијабетес, може да предизвикаат ниво на хипергликемија што треба да се лекува како дијабетес. Овој ризик, сепак, е надминат со намалувањето на васкуларниот ризик со статини и затоа не треба да биде причина за прекин на лекувањето со статини. Пациентите со ризик (вредности на гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, покачени триглицериди, хипертензија) треба да се следат и клинички и биохемиски според националните насоки.

Во студијата JUPITER, зачестеноста на вкупните пријави на дијабетес мелитус изнесувала 2,8% за росувастатин и 2,3% за плацебо, најчесто кај пациенти кај кои вредноста на гликоза на гладно изнесувала од 5,6 до 6,9 mmol/l.

#### Педијатриска популација

Евалуацијата на линеарниот раст (висина), тежината, BMI (индексот на телесна маса) и секундарните карактеристики на сексуалното созревање според Танеровата скала кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 17 години кои земаат росувастатин е ограничена на период од две години. По две години лекување во испитувањето не се забележани никакви влијанија врз растот, тежината, BMI или сексуалното созревање (видете дел 5.1).



Во клиничко испитување кај деца и адолесценти кои примале росувастатин во тек на 52 недели, почесто беа забележани зголемување на креатини киназата повеќе од 10 пати над горната граница на нормалниот опсег и мускулни симптоми по вежбање или зголемена физичка активност во споредба со наодите од клиничките испитувања кај возрасни (видете дел 4.8).

Производот содржи лактоза монохидрат. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не смее да го земаат овој лек.

Производот содржи и помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи дека во основа е „без натриум“.

#### 4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

##### Дејства на истовремено примени лекови врз росувастатин

###### *Инхибитори на транспортните протеини*

Росувастатин е супстрат за одредени транспортни протеини вклучувајќи го транспортерот за повторно преземање во црниот дроб OATP1B1 и ефлуксниот транспортер BCRP.

Истовремената примена на росувастатин со лекови кои се инхибитори на овие транспортни протеини може да резултира со зголемени концентрации на росувастатин во плазмата и зголемен ризик од миопатија (видете дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

###### *Циклоспорин*

За време на истовремено лекување со росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC на росувастатин беа во просек 7 пати повисоки од оние забележани кај здрави испитаници (видете Табела 1). Росувастатин е контраиндициран кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин (видете дел 4.3). Истовремената примена не влијаела на концентрацијата на циклоспорин во плазмата.

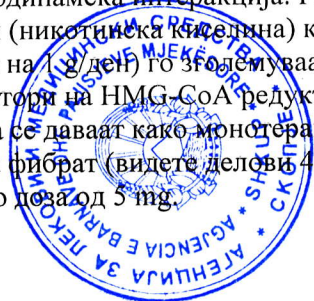
###### *Инхибитори на протеаза*

Иако точниот механизам на интеракција е непознат, истовремената употреба на инхибитори на протеаза може силно да ја зголеми расположливоста на росувастатин (видете Табела 1). На пример, во една фармакокинетско испитување, истовремената примена на 10 mg росувастатин и комбиниран производ на два инхибитори на протеаза (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) кај здрави испитаници беше поврзана со приближно трикратно и седумкратно зголемување на росувастатин AUC и Стах соодветно. Истовремената употреба на росувастатин и некои комбинации на инхибитори на протеаза може да се разгледа по внимателно разгледување на прилагодувањата на дозата на росувастатин врз основа на очекуваното зголемување на изложеноста на росувастатин (видете дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

###### *Гемфиброзил и други производи за намалување на липидите*

Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил резултираше со двојно зголемување на Стах и AUC на росувастатин (видете дел 4.4). Врз основа на податоците од специфичните испитувања на интеракција, не се очекува каква било значајна фармакокинетска интеракција со фенофибрат, но сепак може да се појави фармакодинамска интеракција. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и дози за на нијацин (никотинска киселина) кои ги намалкуваат вредностите на липидите (повисоки или еднакви на 1 g/ден) го зголемуваат ризикот од миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, веројатно затоа што тие можат да предизвикаат миопатија и кога се даваат како монотерапија. Дозата од 40 mg е контраиндицирана со истовремена употреба на фибрат (видете делови 4.3 и 4.4). Овие пациенти исто така треба да започнат терапија со доза од 5 mg.

###### *Езетимиб*



Истовремената употреба на 10 mg росувастатин и 10 mg езетимиб резултираше со со зголемување на AUC на росувастатин за 1,2 пати кај лица со хиперхолестеролемија (Табела 1). Не може да се исклучи фармакодинамската интеракција помеѓу росувастатин и езетимиб која би можела да доведе до несакани дејства (видете дел 4.4).

#### Антациди

Истовремена примена на на росувастатин со суспензии на антациди кои содржат алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше со намалување на концентрацијата на росувастатин во плазмата за приближно 50%. Ова влијание било ублажено кога антацидот бил примен 2 часа по росувастатин. Клиничкото значење на оваа интеракција не е проучено досега.

#### Еритромицин

Истовременото земање на росувастатин и еритромицин резултира со намалување на површината под кривата AUC и 20%-тно и намалување на максималната концентрација C<sub>max</sub> на росувастатин. Оваа интеракција може да биде предизвикана од зголемениот моталитет на цревата предизвикан од еритромицин.

#### Ензими на цитохромот P450

Резултатите од *in vitro* и *in vivo* испитувањата покажуваат дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту индуктор на изоензимите на цитохром P450. Покрај тоа, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Затоа, не се очекуваат интеракции со лекови кои би биле последица на метаболизмот со посредство на цитохром P450. Не се забележани клинички значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

#### Интеракции кои бараат прилагодување на дозата на росувастатин (видете Табела 1)

Кога е неопходно истовремено да се применува росувастатин со други лекови за кои е познато дека ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозите на росувастатин мора да се прилагодат. Се започнува со доза на росувастатин од 5 mg еднаш на ден доколку очекуваното зголемување на изложеноста (AUC) е приближно двојно или поголемо. Максималната дневна доза на росувастатин треба да се прилагоди така што очекуваната изложеност на росувастатин веројатно нема да ја надмине онаа од 40 mg дневна доза на росувастатин земена без интеракција на лекови, на пример, доза од 20 mg росувастатин со гемфиброзил (зголемување од 1,9 пати), и доза од 10 mg на росувастатин со комбинација ритонавир/атазанавир (зголемување од 3,1 пати). Ако се забележи дека лекот го зголемува AUC за росувастатин за помалку од двапати, почетна доза не треба да се намали, но потребна е претпазливост ако дозата на росувастатин се покачува над 20 mg.

Табела 1. Дејства на истовремено употребени лекови врз изложеноста на росувастатин (AUC; во опаѓачка низа по големина на влијание) од објавените клинички испитувања

| Двократно или поголемо зголемување на AUC на росувастатин   |                                   |                                 |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Режим на дозирање на лекот кој предизвикува интеракција   | Режим на дозирање на росувастатин | Промена на AUC на росувастатин* |
| Софосбувир/велапгасвир /воксилапревир (400 mg-100mg-100mg) + voksilaprevir (100 mg) еднаш на ден во тек на 15 дена. | 10 mg, една доза                  | 7,4 пати ↑                      |
| Циклоспорин 75 mg од BID до 200 mg BID, 6 месеци  | 10 mg OD, 10 дена                 | 7,1 пати ↑                      |
| Даролутаמיד 600 mg BID, 5 дена  | 5 mg, една доза                   | 5,2 пати ↑                      |

|  |                      |            |
|--|----------------------|------------|
| Регорафениб 160 mg, OD, 14 дена  | 5 mg, единечна доза  | 3,8 пати ↑ |
| Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена  | 10 mg, единечна доза | 3,1 пати ↑ |
| Велпатасвир 100 mg OD  | 10 mg, единечна доза | 2,7 пати ↑ |
| Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg OD/дасабувир 400 mg BID, 14 дена | 5 mg, единечна доза  | 2,6 пати ↑ |
| Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дена <sup>1</sup>                             | 10 mg, единечна доза | 2,3 пати ↑ |
| Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена                                      | 5 mg OD, 7 дена      | 2,2 пати ↑ |
| Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена   | 20 mg OD, 7 дена     | 2,1 пати ↑ |
| Клопидогрел 300 mg во ударна доза, проследено со 75 mg по 24 часа                      | 20 mg, единечна доза | 2 пати ↑   |
| Гемфиброзил 600 mg ДВД, 7 дена   | 80 mg, единечна доза | 1,9 пати ↑ |

**Помалку од двократно зголемување на AUC на росувастатин**

| Режим на дозирање на лекот кој предизвикува интеракција | Режим на дозирање на росувастатин | Промена на AUC на росувастатин* |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Eltromborag 75 mg OD, 5 дена                            | 10 mg, единечна доза              | 1,6 пати ↑                      |
| Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена           | 10 mg OD, 7 дена                  | 1,5 пати ↑                      |
| Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена         | 10 mg, единечна доза              | 1,4 пати ↑                      |
| Дронедарон 400 mg BID                                   | Не е достапно                     | 1,4 пати ↑                      |
| Итраконазол 200 mg OD, 5 дена                           | 10 mg, единечна доза              | **1,4 пати ↑                    |
| Езетимиб 10 mg OD, 14 дена                              | 10 mg, OD, 14 дена                | **1,2 пати ↑                    |

**Намалување на AUC на росувастатин**

| Режим на дозирање на лекот кој предизвикува интеракција | Режим на дозирање на росувастатин | Промена на AUC на росувастатин* |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Еритромицин 500 mg QID, 7 дена                          | 80 mg, единечна доза              | 20% ↓                           |
| Бакалин 50 mg TID, 14 дена                              | 20 mg, единечна доза              | 47% ↓                           |

\*Податоците изразени како повеќекратни промени претставуваат едноставен однос помеѓу истовремена примена на росувастатин во наведената комбинација и само росувастатин. Податоците дадени како % промена претставуваат % разлика во однос на примената на



росувастатин употребен сам.

Зголемувањето е означено како „↑“, а намалувањето како „↓“.

\*\*Спроведени се повеќе испитувања на интеракции со различни дози на росувастатин, а табелата го прикажува најзначајниот сооднос

OD = еднаш дневно; BID = двапати дневно; TID = три пати на ден; QID = четири пати на ден.

Следниве лекови / комбинации немале клинички значајно дејство врз соодносот на AUC на росувастатин при истовремена примена

Aleglitazar 0.3 mg 7- дневно дозирање; Fenofibrate 67 mg 7-дневно дозирање по 3 пати на ден; Fluconazole 200mg 11 - дневно дозирање по еднаш на ден; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 8-дневно дозирање по двапати на ден ; Ketoconazole 200 mg 7 -дневно дозирање по двапати на ден; Rifampin 450 mg 7 дневно дозирање по еднаш на ден; Silymarin 140 mg 5- дневно дозирање по трипати на ден.

### Дејства на росувастатин врз истовремено применети лекови

#### *Антагонисти на витамин К*

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, почетокот на лекувањето или зголемувањето на дозата на росувастатин кај пациенти кои истовремено се лекуваат со антагонисти на витамин К (на пр. варфарин или друг кумарин антикоагулант) може да резултира со зголемување на меѓународниот нормализиран однос (INR од англ. International Normalised Ratio). Прекин на земање или постепено намалување на дозата на росувастатин може да резултира со намалување на INR. Во такви ситуации, пожелно е соодветно следење на INR.

#### *Перорална контрацептиви и лекување за надомест на хормони (HRT -од англ. hormone replacement therapy)*

Истовремената употреба на росувастатин и перорална контрацепција резултира со зголемување на AUC на етинил естрадиол и норгестрел за 26% односно 34%. Ова зголемување на нивото на плазмата треба да се земе предвид при изборот на дози на перорални контрацептиви. Нема достапни фармакокинетски податоци кај пациенти кои земаат истовремено росувастатин и HRT и затоа не може да се исклучи сличен ефект. Меѓутоа, комбинацијата е интензивно користена кај жени во клиничките испитувања и добро се поднесувала.

### Останати лекови

#### *Дигоксин*

Врз основа на податоците од специфичните студии за интеракции не се очекува клинички значајна интеракција со дигоксин.

#### *Фузидинска киселина*

Не се спроведени испитувања за интеракција со росувастатин и фузидинска киселина. Ризикот од миопатија, вклучително и рабдомиолиза, може да се зголеми со истовремена примена на системска фузидинска киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (дали е фармакодинамска или фармакокинетска, или и двете) сè уште е непознат. Има извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациенти кои примаат оваа комбинација.

Доколку е неопходно лекување со системска фузидинска киселина, лекувањето со росувастатин треба да се прекине во текот на целото времетраење на лекување со фузидинска киселина.

Видете исто така дел 4.4.

### Педијатриска популација



Испитувања за интеракции се направени само кај возрасни. Обемот на интеракциите кај педијатриската популација не е познат.

#### 4.6 Фертилитет, бременост и доење

Росувастатин е контраиндициран во бременост и за време на доење.

Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат соодветна контрацепција.

Бидејќи холестеролот и другите производи од биосинтезата на холестерол се од суштинско значење за развојот на фетусот, можниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктаза има поголема тежина од придобивките на лекувањето со росувастатин за време на бременоста. Студиите врз животни даваат ограничени докази за репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Ако пациентката забремени за време на употребата на овој лек, лекувањето треба веднаш да се прекине.

Росувастатин се излучува во млекото на стаорци. Нема податоци за излучување во хуманото млеко (видете дел 4.3).

#### 4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Не се спроведени испитувања кои би се утврдило влијанието на росувастатин врз способноста за управување со возила и ракување. Сепак, врз основа на неговите фармакодинамски својства, има мала веројатност дека росувастатин би можел да влијае врз оваа способност. Кога управувате со возила или ракувате со машини, треба да се земе предвид дека за време на лекувањето може да се појави вртоглавица.

#### 4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства забележани во тек на лекување со росувастатин по правило се благи и минливи. Во контролирани клинички испитувања, помалку од 4% од пациентите третирани со росувастатин беа повлечени поради несакани дејства.

##### Табеларен приказ на несакани дејства

Врз основа на податоците од клиничките студии и долгогодишното искуство по ставање на лекот во промет, во следната табела е прикажан профилот на несакани дејства на росувастатин. Несаканите дејства наведени подолу се класифицирани според зачестеноста и појавата по органски систем (SOC).

Зачестеноста на несаканите дејства се рангира според следниот начин: Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ); Ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ); Многу ретко ( $< 1/10.000$ ), Непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 2. Несакани реакции врз основа на податоци од клинички испитувања и искуство по ставање на лекот во промет

| MedDRA органски ситем                 | Зачестеност           | Несакано дејство                               |
|---------------------------------------|-----------------------|--|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем | Ретки                 | Тромбоцитопенија                               |
| Нарушувања на имунолошкиот систем     | Ретки                 | Реакции на преосетливост вклучувајќи ангишедем |
| Ендокрини нарушувања                  | Чести                 | Дијабетес мелитус                              |
| Психијатриски нарушувања              | Непозната зачестеност | Депресија                                      |
| Нарушувања на нервниот систем         | Чести                 | Главоболка<br>Вртоглавица                      |
|                                       | Многу ретки           | Полиневропатија                                |

|   |               |   |
|---|---------------|---|
|   |               | Губење на меморијата  |
|   | Непознати     | Периферна невропатија<br>Нарушувања на спиењето (вклучувајќи несоница и кошмари)                        |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања | Непознати     | Кашлица<br>Диспнеа  |
| Гастроинтестинални нарушувања                       | Чести         | Запек<br>Гадење<br>Стомачна болка   |
|   | Ретки         | Панкреатитис  |
|   | Непознати     | Дијареа   |
| Хепатобилијарни нарушувања                          | Ретки         | Покачени вредности на хепатални трансаминази  |
|   | Многу ретко   | Жолтица<br>Хепатитис  |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво             | Помалку чести | Пруритус<br>Осип<br>Уртикарија  |
|   | Непознати     | Стивенс-Џонсон синдром  |
| Нарушувања на мускулно-скелетниот и сврзното ткиво  | Чести         | Мијалгија   |
|   | Ретки         | Миопатија (вклучувајќи миозитис)<br>Рабдомиолиза<br>Синдром сличен на лупус<br>Руптура на мускулите     |
|   | Многу ретко   | Артралгија  |
|   | Непознати     | Имуно-посредувана некротизиращка миопатија<br>Нарушувања на тетивите, понекогаш комплицирани со руптура |
| Бубрежни и уринарни нарушувања                      | Многу ретко   | Хематурија  |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и градите      | Многу ретко   | Гинекомастија   |
| Општи нарушувања и состојби на местото на примена   | Чести         | Астенија  |
|   | Непознати     | Едем  |

Зачестеноста ќе зависи од присуството или отсуството на фактори на ризик (гликоза во крвта на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, покачени триглицериди, хипертензија во историја на болести).

Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, инциденцијата на несакани реакции на лекот зависи од дозата.

#### Дејства врз бубрежната функција

Кај пациенти третирани со росувастатин, забележана е протеинурија, откриена со индикаторска лента и главно тубуларна по потекло. Промените на вредности во протеините од урина од „негативна“ или „во траги“ до ++ или повеќе беа забележани кај  $< 1\%$  од пациентите после одредено време за време на лекувањето со 10 и 20 mg, и кај приближно 3% од пациентите третирани со 40 mg. Забележано е мало зголемување на поместувањето од „негативно“ или „во траги“ на + со дозата од 20 mg. Во повеќето случаи, протеинуријата се намалува или исчезнува спонтано со продолжување на терапијата. Прегледот на податоците од клиничките испитувања

и искуството по ставње на лекот во промет досега не идентификуваше причинска поврзаност помеѓу протеинурија и акутна или прогресивна бубрежна болест. Хематурија е забележана кај пациенти третирани со росувастантин и податоците од клиничките испитувања покажуваат дека зачестеноста била ниска.

#### Дејства врз скелетните мускули

Дејства врз скелетните мускули, на пр. мијалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и ретко, рабдомиолиза со и без акутна бубрежна инсуфициенција се пријавени кај пациенти лекувани со росувастантин со сите дози, а особено со дози повисоки од 20 mg. Забележано е дозно -зависно зголемување на нивото на креатин киназа кај пациенти кои земаат росувастантин; поголемиот дел од случаите биле благи, асимптоматски и минливи. Ако нивоата на СК се покачени ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), треба да се прекине земањето на лекот (видете дел 4.4).

#### Дејства врз црниот дроб

Како и кај останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, забележано е зголемување на трансaminaзите поврзани со дозата кај мал број пациенти кои земаат росувастантин; поголемиот дел од случаите биле благи, асимптоматски и минливи.

#### Следниве несакани дејства се пријавени со лекување на некои статини

- Сексуална дисфункција.
- Исклучителни случаи на интерстициска белодробна болест, особено во тек на долготрајно лекување (видете дел 4.4).

Стапката на пријави за рабдомиолиза, сериозни бубрежни настани и сериозни хепатални настани (кои главно се состојат од зголемени хепатални трансaminaзи) е поголема за дозата од 40 mg.

#### Педијатриска популација

Биле забележани зголемувања на креатин киназата за повеќе од 10 пати над горната граница на нормалниот опсег и мускулните симптоми по вежбање или зголемена физичка активност во 52-неделно клиничко испитување на деца и адолесценти во споредба со возрасни лица (видете дел 4.4). Во секој друг поглед, безбедносниот профил на росувастантин кај деца и адолесценти е сличен во споредба со безбедносниот профил кај возрасни лица.

#### Пријавување на несакани реакции

Важно е да се пријавува сомневање во несакани реакции после добивањето на одобрение за ставање во промет на медицинскиот производ. Тоа овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик на медицинскиот производ. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку 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

Не постои посебен налин на лекување во случај на предозирање. Во случај на предозирање, пациентот треба да се лекува симптоматски и да се преземат мерки за поддршка по потреба. Треба да се следат вредностите на креатин киназа и функцијата на црниот дроб. Хемодијализата веројатно нема да биде од корист.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ



## 5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: инхибитори на HMG-CoA редуктаза, АТС ознака: C10A A07

### Механизам на дејство

Росувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим што ја ограничува стапката на претворање на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензимот А во мевалонат, прекурсор за холестеролот. Росувастатин примарно делува во црниот дроб, целиот орган за намалување на холестеролот.

Росувастатин го зголемува бројот на хепаталните LDL рецептори на клеточната површина, подобрувајќи го навлегувањето и катаболизмот на LDL и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, а со тоа го намалува вкупниот број на VLDL и LDL честички.

### Фармакодинамски влијанија

Росувастатин го намалува покачениот ЛДЛ-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите и го зголемува ХДЛ-холестеролот. Исто така, ги намалува АроВ, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува АроА-I (видете Табела 3). Росувастатинот исто така ги намалува LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и не-HDL-C/HDL-C и односот АроВ/АроА-I.

Табела 3. Одговор на лекувањето кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена средна вредност на промените во проценти во однос на почетните вредности)

| Доза    | H  | LDL-C | Вкупно-<br>C | HDL-C | TГ  | не-HDL-C | АпоВ | АпоА-И |
|---------|----|-------|--------------|-------|-----|----------|------|--------|
| 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      |

Терапевтското дејство се постигнува во рок од 1 недела по започнувањето на лекувањето, а 90% од максималниот одговор се постигнува за 2 недели. Максималниот одговор обично се постигнува за 4 недели и се одржува после тоа.

### Клиничка ефикасност и безбедност

Росувастатин е ефикасен кај возрасни со хиперхолестеролемија, со и без хипертриглицеридемија, без оглед на расата, полот или возраста и кај посебни групи на пациенти како дијабетичари или пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од збирните податоци од клиничките испитувања водфаза III, росувастатин се покажал како ефикасен во лекувањето на поголемиот дел од пациентите со тип IIa и IIb хиперхолестеролемија (средна почетна вредност на LDL-C околу 4,8 mmol/l) согласно целите на важечките насоки на Европското друштво за атеросклероза (EAS; 1998); околу 80% од пациентите третирани со 10 mg ги достигнаа целите на EAS за нивоа на LDL-C (< 3 mmol/l).

Во едно големо испитување, на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија росувастатин бил применет во доза од 20 mg до 80 mg по забрзан план на титрирање на дозата. Сите дози покажаа повољно дејство врз липидните параметри и крајните цели на лекувањето. По титрирање до дневна доза од 40 mg (12 неделно лекување), LDL-C беше намален за 53%. Нивото на LDL-C (помалку од 3 mmol/l) кај 33% од пациентите било постигнато согласно насоките на EAS.

Во едно големо отворено испитување по забрзан план на титрација на дозата, 42 пациенти (вклучувајќи 8 педијатриски пациенти) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија беа евалуирани за нивниот одговор на росувастатин во доза од 20-40 mg. Во вкупната популација, средното намалување на вредноста на LDL-C изнесувало 22%.



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

Во мултицентрично, двојно-слепо, плацебо-контролирано клиничка испитување (METEOR), 984 пациенти на возраст меѓу 45 и 70 години и со низок ризик за развој на коронарна срцева болест (дефиниран како Фрамингемски ризик < 10% во тек на 10 години), со просечен LDL-C од 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но со субклиничка атеросклероза (откриена со мерење на дебелина на интима медија на каротидните артерии) примале или 40 mg росувастатин еднаш дневно или плацебо во тек на 2 години. Росувастатин значително ја забавил стапката на прогресија на максималната дебелина на интима медија на каротидните артерии мерено на 12 места на каротидна артерија во споредба со плацебо и тоа за за -0,0145 mm/годишно [95% интервал на сигурност -0,0196, -0,0093; p < 0,0001]. Промената во однос на почетните вредности била -0,0014 mm/годишно (-0,12%/годишно (незначајно)) за росувастатин во споредба со прогресијата од +0,0131 mm/година (1,12%/годишно (p < 0,0001)) за плацебо. Сè уште не е докажана директна корелација помеѓу намалувањето на дебелината на интима медија на каротидните артерии и намалувањето на ризикот од кардиоваскуларни настани. Популацијата проучувана во METEOR е со низок ризик за коронарна срцева болест и не ја претставува целната популација на росувастатин 40 mg. Дозата од 40 mg смее да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (видете дел 4.2).

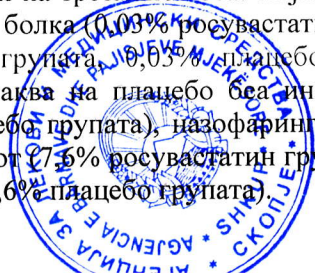
Во клиничкото испитување за оправдана употреба на статини во примарна превенција: Интервентно испитување за евалуација на росувастатин (JUPITER – од англ. Justification for the use of statins in primary prevention and interventaion trial evaluating rosuvastatin), проценето е влијанието на росувастатин врз појавата на главните атеросклеротични кардиоваскуларни болести кај 17802 мажи (на 50 години и постари) и жени (на 60 години и постари).

Испитаниците во испитувањето беа случајно поделени во група што прима плацебо (n = 8.901) или росувастатин 20 mg еднаш дневно (n = 8.901) и беа следени во просечно времетраење од 2 години.

Концентрацијата на LDL-холестерол бил намален за 45% (p < 0,001) во групата со росувастатин во споредба со плацебо групата.

Во дополнителната анализа на високоризична подгрупа на испитаници со почетни вредности на ризик според Фрамингемскиот систем за проценка на кардиоваскуларен ризик > 20% (1.558 пациенти) имаше значително намалување на комбинираниот крајна цел која вклучува кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт (p = 0,028) во групата лекувана со росувастатин наспроти плацебо. Апсолутно намалување на стапката на ризик за појава на настани искажано на 1.000 пациенти во-години изнесувало 8,8. Вкупната смртност беше непроменета во оваа високоризична група (p = 0,193). Во дополнителна анализа на високоризична подгрупа на лица (вкупно 9.302 субјекти) со основен SCORE-овиот систем за процена на кардиоваскуларен ризик  $\geq 5\%$  (екстраполирано за да вклучат испитаници над 65 години) забележано е значително намалување на комбинираниот крајна цел која вклучувала кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт (p = 0,0003) во групата лекувана со росувастатин во однос на плацебо. Апсолутно намалување на стапката на ризик за настанување на на настани изнесуваше 5,1 на 1.000 пациент-години. Вкупната смртност беше непроменета во оваа високоризична група (p = 0,076).

Во испитувањето JUPITER 6,6% пациентите од групата со росувастатин и 6,2% од пациентите во групата со плацебо кои ја прекинале употребата на испитуваниот лек поради несакано дејство. Најчестите несакани дејства кои доведоа до прекин на третманот беа: мијалгија (0,3% росувастатин групата, 0,2% плацебо групата), абдоминална болка (0,03% росувастатин групата, 0,02% плацебо групата) и осип (0,02% росувастатин групата, 0,03% плацебо групата). Најчестите несакани дејства со стапка поголема или еднаква на плацебо беа: инфекција на уринарниот тракт (8,7% росувастатин групата, 8,6% плацебо групата), назофарингитис (7,6% росувастатин групата, 7,2% плацебо групата), болки во грбот (7,6% росувастатин групата, 6,9% плацебо групата) и мијалгија (7,6% росувастатин групата, 6,6% плацебо групата).



### Педијатриска популација

Во двојно слепо, рандомизирано, мултицентрично, плацебо-контролирано, 12-неделно клиничко испитување (n = 176, 97 момчиња и 79 девојчиња) проследено со 40-неделна (n = 173, 96 момчиња и 77 девојчиња), отворената фаза на титрација на дозата на росувастатин, пациенти на возраст од 10 до 17 години (танер стадиум II - V, девојчињата кај кои поминало најмалку 1 година од првото менструално крвање) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија добивале росувастатин од 5, 10 или 20 mg или плацебо дневно во тек на 12 недели а потоа сите примале росувастатин дневно во тек на 40 недели. На почетокот на испитувањето, приближно 30% од пациентите биле на возраст од 10-13 години и приближно 17%, 18%, 40% и 25% биле во Танер стадиум II, III, IV и V, соодветно.

LDL-C беше намален за 38,3%, 44,6% и 50,0% со росувастатин 5, 10 и 20 mg, соодветно, во споредба со 0,7% во групата на плацебо.

На крајот од 40-неделната, отворена, титрација до постигнување на целни вредности, со дозирање до максимум 20 mg еднаш дневно, 70 од 173 пациенти (40,5%) ја постигнале целта на LDL-C од која е пониска од 2,8 mmol/l.

По 52 недели лекување во тек на испитувањето, не беше откриено влијание врз растот, тежината, ВМI или сексуалното созревање (видете дел 4.4). Ова испитување (n = 176) не беше соодветно за споредба на ретки несакани дејства од лекот.

Росувастатин исто така бил проучуван во двегодишно отворено испитување со титрирање до целни вредности кај 198 деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 17 години (88 момчиња и 110 девојчиња, Танер стадиум <II-V). Почетната доза за сите пациенти била 5 mg росувастатин еднаш дневно. Кај пациентите на возраст од 6 до 9 години (n = 64) дозата можела да се титрира до максимална доза од 10 mg еднаш дневно и пациенти на возраст од 10 до 17 години (n = 134) до максимална доза од 20 mg еднаш дневно.

По 24 месеци лекување со росувастатин, средната вредност на процентното LS намалување од основната вредност на LDL-C холестеролот изнесувало -43% (почетна вредност: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За секоја возрасна група, просечното процентуално намалување на LS од основните вредности на LDL-C холестеролот изнесувало -43% (основно: 234 mg/dl, месец 24: 124 mg/dl), -45% (основно: 234 mg/dl, месец 24: 124 mg/dl) и -35% (основно: 241 mg/dl, месец 24: 153 mg/dl) кај возрасни групи од 6 до <10, 10 до <14 и 14 до <18, соодветно.

Со примена на росувастатин во доза од 5 mg, 10 mg и 20 mg, исто така, се постигнаа и статистички значајни средни промени на вредноста во однос на почетната вредност за следните секундарни липидни и липопротеински променливи: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Сите овие промени укажувале на подобрување на липидните одговори и се одржани во текот на 2 години.

Не беше откриено влијание врз растот, телесната тежина, ВМI или сексуалното созревање по 24 месеци лекување (видете дел 4.4).

Росувастатин бил проучуван во рандомизирано, двојно- слепо, плацебо контролирано, мултицентрично, вкрстено испитување со доза од 20 mg еднаш дневно наспроти плацебо кај 14 деца и адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Испитувањето опфати активна 4-неделна воведна диететска фаза во текот на која пациентите беа третирани со росувастатин од 10 mg, вкрстена фаза која се состоеше од 6-неделен период на лекување со росувастатин од 20 mg, на кој му претходеше или следеше 6-неделен период на лекување со плацебо и 12-неделна фаза на одржување во текот на која сите пациенти биле лекувани со росувастатин од 20 mg. Пациентите кои биле вклучени во испитувањето на терапија со езетимиб или афереза го продолжиле лекувањето во текот на целото испитување.

Забележано е статистички значајно (p = 0,005) намалување на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) по 6 недели лекување со росувастатин 20 mg наспроти лекувањето со плацебо. Беа

забележани статистички значајни намалувања на Total-C вкупниот холестерол (20,1%,  $p = 0,003$ ), не-HDL-C (22,9%,  $p = 0,003$ ) и ApoB (17,1%,  $p = 0,024$ ). Намалувања беа забележани и кај TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 по 6 недели од лекувањето со росувастатин од 20 mg наспроти со плацебо. Намалувањето на LDL-C по 6 недели од лекувањето со росувастатин од 20 mg по 6 недели од лекувањето со плацебо било одржано во текот на 12 недели континуирана терапија. Еден пациент имал дополнително понатамошно намалување на LDL-C (8,0%), Вкупен холестерол-C (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) по 6 недели од лекувањето со 40 mg после титрација.

За време на долготрајно отворено лекување кај 9 од овие пациенти со 20 mg росувастатин намалувањето на LDL-C се одржуваше во опсег од -12,1% до -21,3% до 90 недели.

Кај 7-те проценети деца и адолесценти (на возраст од 8 до 17 години) од испитувањето со засилена титрација кај хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете погоре), процентуалното намалување на LDL-C (21,0%), вкупен холестерол (19,2. %), и не-HDL-C (21,0%) од почетната вредност по 6 недели од лекувањето со росувастатин 20 mg бил во согласност со оној забележан во гореспоменатото испитување кај деца и адолесценти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија.

Европската агенција за лекови ја укинала обврската за поднесување резултати од испитувањата со росувастатин за сите подгрупи на педијатриската популација за лекување на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, примарна комбинирана (мешана) дислипидемија и во превенција на кардиоваскуларни настани (видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба).

## 5.2 Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Максималните концентрации на росувастатин во плазмата се постигнуваат за приближно 5 часа по пероралната примена. Апсолутната биорасположивост изнесува приближно 20%.

### Дистрибуција

Росувастатин интензивно се апсорбира од црниот дроб, кое е примарно место за синтеза на холестерол и клиренс на LDL-C. Волуменот на дистрибуција на росувастатин изнесува приближно 134 l. Околу 90% од росувастатин се врзува за протеините во плазмата, главно за албуминот.

### Биотрансформација

Росувастатин се метаболизира ограничено (околу 10%). Испитувањата на метаболизмот на ин витро во хумани хепатоцити покажуваат дека росувастатин е слаб супстрат за метаболизмот со помош на цитохром P450. CYP2C9 е главниот изоензим вклучен во метаболизирање на росувастатин додека 2C19, 3A4 и 2D6 се вклучени во помала мера. Главните идентификувани метаболити се N-десметил и лактонски метаболити. N-десметил метаболитот е приближно 50% помалку активен од росувастатин, додека лактонот се смета за клинички неактивен. Росувастатин е одоговорен за повеќе од 90% од активноста на циркулирачкиот инхибитор на HMG-CoA редуктаза.

### Елиминација

Околу 90% од дозата на росувастатин се излачува непроменета преку фекасот (која се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а останатиот дел се излачува преку урината. Приближно 5% се излачува во урината како непроменет. Полуживотот на елиминација во плазмата изнесува околу 19 часа. Полуживотот на елиминација не се зголемува при повисоки дози. Геометриската средна вредност на клиренсот од плазма приближно изнесува 50



литри/час (коэффициент на варијација 21,7%). Како и во случаите на останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при внес на росувастанин во хепаталните клетки е вклучен мембранскиот транспортер OATP-C. Овој транспортер е важен во елиминација на росувастанин од црниот дроб.

#### Линеарност

Системската изложеност на росувастанин се зголемува пропорционално со дозата. Нема промени во фармакокинетските параметри по повеќекратни дневни дози.

#### Посебни групи на пациенти:

##### *Возраст и пол*

Кај возрасни лица, полот и возраста немаат значително клиничко влијание врз фармакокинетиката на росувастанин кај возрасните. Изложеноста кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија се чини дека е слична или помала од онаа кај возрасни пациенти со дислипидемија (видете „Педијатриска популација“ во продолжение на текстот).

##### *Раса*

Фармакокинетските испитувања покажуваат приближно двојно зголемување на средната AUC и Стах кај Азијати (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со белците. Азијатите-Индијците покажуваат приближно 1,3 пати зголемување на медијаната на AUC и Стах. Популациската фармакокинетска анализа не открила клинички значајни разлики во фармакокинетиката помеѓу црните и белците.

##### *Бубрежна инсуфициенција*

Во едно испитување кај лица со различен степен на бубрежно оштетување, блага до умерена бубрежна болест не влијаела врз концентрацијата на росувастанин или N-дезметил метаболит во плазмата. Испитаници со сериозно оштетување на бубрежната функција (CrCl помал од 30 ml/min) имале трократно зголемување на концентрацијата во плазмата и деветократно зголемување на концентрацијата на N-дезметил метаболит во споредба со здрави испитаници. Концентрациите на росувастанин во плазмата во состојба на динамична рамнотежа кај лица кои биле подложени на хемодијализа биле приближно 50% поголеми во споредба со здравите испитаници.

##### *Хепатална инсуфициенција/слабост на црниот дроб*

Во испитување кај пациенти со различен степен на оштетување на црн дроб немало докази за зголемена изложеност на росувастанин кај испитаници 7 или помалку бодови согласно Чајлд-Пјуовата класификација. Сепак, двајца испитаници со Чајлд-Пјуовата класификација со 8 и 9 бодови имале барем двојно зголемување на системската изложеност во споредба со лицата со помалку бодови по истата класификација. Нема искуство со испитаници со повеќе од 9 бодови по Чајлд-Пјуовата класификација.

##### *Генетски полиморфизам*

Диспозицијата на инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, вклучително и росувастанин, вклучува транспортни протеини на OATP1B1 и BCRP. Кај пациенти со генетски полиморфизми SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP), постои ризик од зголемена изложеност на росувастанин. Поединелните полиморфизми на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се поврзани со повисока изложеност на росувастанин (AUC) во споредба со генотиповите SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Оваа специфична генотипизација не е воспоставена во клиничката пракса, но за пациентите за кои е познато дека ги имаат овие типови полиморфизми, се препорачува помала дневна доза на росувастанин.

##### *Педијатриска популација*



Две фармакокинетски испитувања со росувастатин (даден во облик на таблети) кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10 до 17 или од 6 до 17 години (вкупно 214 пациенти) покажаа дека изложеноста на лекот кај педијатриските пациенти изгледа споредлива или помала од онаа кај возрасни пациенти. Изложеноста на росувастатин беше предвидлива во однос на дозата и времето во период од 2 години.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедност

Претклиничките податоци не откриваат посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните фармаколошки истражувања во однос на безбедноста при примена, генотоксичност и потенцијал за канцерогеност. Специфичните тестови за дејствата врз hERG не се проценети. Следниве несакани реакции не се забележани во клиничките испитувања, но се забележани кај животните при нивоа на изложеност слични на клиничките нивоа на изложеност се: При испитување на токсичност со повторени дози, забележани се хистопатолошки промени на црниот дроб, најверојатно поради фармаколошкото дејство на росувастатин, кај глувци, стаорци а во помала мера и влијание врз жолчното кесе кај кучињата, но не и кај мајмуните. Дополнително, тестикуларна токсичност била забележана кај мајмуни и кучиња при давање повисоки дози. Репродуктивната токсичност била видлива кај стаорци, со намалена големина и тежина на младенчињата и нивно намалено преживување. Овие дејства се забележани при дози токсични за мајката, каде што системската изложеност била неколку пати повисока од терапевтските нивоа.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Список на ексципиенси

#### Јадро на таблетата:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриум кроскармелоза  
Безводен колоиден силициум диоксид  
Магнезиум стеарат

#### Филм-обвивка:

Хипромелоза 2910/5  
Макрогол 6000  
Титаниум диоксид (E171)  
Талк  
Железен оксид црвен (E172) – за 10 mg, 20 mg и 40 mg

### 6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

### 6.3 Рок на употреба

2 години.

### 6.4 Посебни мерки на претпазливост при складирање и чување



Да се чува на температура до 25°C, да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

#### 6.5 Природата и содржината на пакувањето

Al/Al блистер

Големина на пакувањето:

5 mg: 30 филм-обложени таблети

10 mg: 30 филм-обложени таблети

20mg, 30 филм-обложени таблети

40 mg, 30 филм-обложени таблети

#### 6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Нема посебни барања.

### 7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје

Ул.Јордан Мијаков бр.48-1/1-2

1000 Скопје

Република Северна Македонија

### 8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОСУКАРД 5 mg, Филм-обложени таблети: 11-7314/1

РОСУКАРД 10 mg, Филм-обложени таблети: 11-7315/1

РОСУКАРД 20 mg, Филм-обложени таблети: 11-7312/1

РОСУКАРД 40 mg, Филм-обложени таблети: 11-7313/1

### 9. ДАТУМ НА ПРВО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

29.07.2022

### 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2023



