

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Восустат 10 mg филм-обложени таблети
Восустат 20 mg филм-обложени таблети
Восустат 40 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 10 mg Росувастатин (во форма на Росувастатин калциум).
Секоја таблета содржи 91.440 mg лактоза монохидрат.

Секоја таблета содржи 20 mg Росувастатин (во форма на Росувастатин калциум).
Секоја таблета содржи 182.880 mg лактоза монохидрат.

Секоја таблета содржи 40 mg Росувастатин (во форма на Росувастатин калциум).
Секоја таблета содржи 234.445 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во поглавие 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Таблетите се кружни, биконвексни, жолто обоени, гравирани со „10“ од едната страна и „15“ до другата страна.

Таблетите се кружни, биконвексни, жолто обоени, гравирани со „20“ од едната страна и „15“ до другата страна.

Таблетите се кружни, биконвексни, жолто обоени, гравирани со „40“ од едната страна и „15“ до другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на хиперхолестеролемија

Возрасни, адолесценти и деца до 10 годишна возраст или постари со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa вклучувајќи хетерозиготна фамилијална хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) како додаток во исхраната кога резултатите од диетална или друга не-фармаколошка терапија (на пример вежбање, намалување на телесната тежина) не се задоволителни.

Хомозиготната фамилијарна хиперхолестеролемија како додаток во исхраната и други терапии за намалување на липидите (на пр. LDL афереза), или како замена кога таквата терапија не е соодветна.

Спречување на кардиоваскуларни промени

Спречување на поголеми кардиоваскуларни промени кај пациенти со проценет висок ризик од прва кардиоваскуларна промена (види поглавие 5.1), како додаток при корегирањето на факторите на ризик.

4.2 Дозирање и начин на употреба



Пред започнување со терапијата, пациентот треба да биде подложен на стандардна диета за снижување на холестеролот која треба да се продолжи и за време на терапијата. Дозата треба да биде индивидуално одредена, според целите на третманот и реагирањето на пациентот, со употреба на договорени насоки.

Производот Восустат може да се прима во секое време од денот, со или без храна.

Третман на хиперхолестеролемија

Препорачаната почетна доза е 5 или 10 mg орално, еднаш на ден кај пациентите кои прв пат земаат статини или кај пациенти кои земале други инхибитори на HMG CoA редуктаза. При изборот на почетна доза треба се има во предвид нивото на холестерол кај пациентот и иден кардиоваскуларен ризик, како и потенцијалниот ризик од несакани дејства (види подолу). Промена на дозата до следното ниво на дозирање може да се врши по 4 седмици, доколку е неопходно (види поглавие 5.1). Во поглед на зголемената зачестеност на пријавени несакани дејства кај дозата од 40 mg во однос со помалите дози (види поглавие 4.8), конечната титрација до максималната доза до 40 mg треба да се врши само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија и голем кардиоваскуларен ризик (особено оние со фамилијална хиперхолестеролемија), кои не ја постигнуваат целта на терапијата со 20 mg, и кај кои ќе се врши рутинското следење (види поглавие 4.4). Специјалистички надзор се препорачува при воведувањето на дозата од 40 mg.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Во студијата за намалување на кардиоваскуларни промени, употребувана е дозата од 20 mg дневно (види поглавие 5.1).

Педијатриска употреба

Педијатриската употреба треба да се врши само од страна на специјалист.

Децата и адолесцентите на возраст од 10 до 17 години (машки во втор Танеров стадиум на развој или повисоко и женски кои се најмалку една година по добивање на прв циклус).

Кај децата и адолесцентите со хетерозигозна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаената почетна доза е 5 mg на ден. Вообичаеното дозирање е во рамките 5-20 mg орално еднаш на ден. Титрацијата треба да се врши според индивидуалниот одговор и толерабилност кај педијатриските пациенти, според препораките за педијатриски третман (види поглавие 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестерол пред започнување на терапијата со росувастатин; оваа диета треба да продолжи и во текот на терапијата со росувастатин. Безбедноста и ефикасноста на дозите повисоки од 20 mg не беа предмет на студијата меѓу оваа популација.

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

Деца помлади од 10 години

Искуствата кај деца помали од 10 години се ограничени на мал број деца (на возраст меѓу 8 и 10 години) со хомозиготна фамилијална хиперхолестеролемија. Поради тоа, Восустат не се препорачува за употреба кај деца помлади од 10 години.

Употреба кај стари лица

Почетна доза од 5 mg се препорачува кај пациенти >70 години (види поглавие 4.4). Во однос на возраста не е потребна друга адаптација во дозирањето.

Дозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција

Не е потребно адаптирање на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно нарушување. Препорачаната почетна доза е 5 mg за пациенти со умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс <60 ml/min). Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со умерено бубрежно



нарушување. Употребата на Восустат кај пациенти со сериозно бубрежно нарушување е контраиндицирана за сите дози. (види Заглавие 4.3 и поглавие 5.2).

Дозирање кај пациенти со црнодробна инсуфициенција

Не постои зголемување на системската изложеност на росувастатин кај субјектите кои на Чајлд-Пуговата скала имаат резултат од 7 или пониско. Сепак, кај пациенти кои на Чајлд-Пуговата скала имаат резултат од 8 и 9, забележана е зголемена системска изложеност (види поглавие 5.2). Кај овие пациенти, треба да се размислува за проценка на бубрежните функции (види поглавие 4.4). Нема искуство со субјекти кои на Чајлд-Пуговата скала рангираат над 9. Восустат е контраиндицирано кај пациенти со активни црнодробни заболувања (види Заглавие 4.3).

Раса

Зголемена системска изложеност е забележана кај субјекти од азијатско потекло (види поглавие 4.4 и поглавие 5.2). Препорачаната почетна доза е 5 mg за пациенти со азијатско потекло. Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

Дозирање кај пациенти со фактори на предиспозиција кон миопатија

Препорачаната почетна доза е 5 mg кај пациентите со фактори на предиспонираност кон миопатија (види поглавие 4.4).

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај некои од овие пациенти (види поглавие 4.3).

4.3 Контраиндикации

Восустат е контраиндицирано:

- кај пациенти со хиперсензитивност на росувастатин или некој од неговите ексципиенси.
- кај пациенти со активно црнодробно заболување, вклучувајќи и долготрајна покаченост на трансаминази на серумот и секое покачување на серумски трансаминази кое е 3 x повисоко од горната нормална граница 3 x (ULN).
- кај пациенти со тешко бубрежно нарушување (креатинин клиренс <30 ml/min).
- кај пациенти со миопатија.
- кај пациенти кои примаат придружна терапија со циклоспорин.
- за време на бременост и доење и кај жени со потенцијал за забременување кои не употребуваат соодветни контрацептивни мерки.

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со фактор на предиспонираност кон миопатија/ рабдомиолиза. Таквите фактори вклучуваат:

- умерено бубрежно нарушување (креатинин клиренс < 60 ml/min)
- хипотироидизам
- лична или семејна историја на наследни болести на мускулатурата
- претходна историја на мускулна токсичност со друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат
- злоупотреба на алкохол
- состојби каде може да се појави зголемување на нивоата во плазмата
- пациенти од азијатско потекло
- истовремена употреба на фибрати. (Види поглавие 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специјални предупредувања и посебни мерки на внимателност при употреба

Ефекти врз бубрезите

Протеинурија, забележлива со тестирање со накувасување и најчесто со тубуларно потекло, е забележана кај пациенти под терапија со високи дози на росувастатин, особено 40 mg, каде во најголем број од случаите е минлива или повремена. Протеинуријата не се покажа како индикатор на акутна или прогресивна бубрежна болест (види поглавие 4.8). Зачестеноста на пријавени случаи каде настанала сериозна бубрежна промена при употребата по пуштање во промет е повисока кај дозата од 40 mg. При рутинскиот преглед на пациенти кои се под терапија со 40 mg треба да се има предвид проценка на бубрежните функции.



Ефекти врз скелетната мускулатура

Ефектите врз скелетната мускулатура на пр. Мијалгија, миопатија и, ретко, рабдомиолиза, се јавени кај пациенти третирани со росувастатин, при сите дози, а особено кај дозите $> 20 \text{ mg}$. Многу ретки случаи на рабдомиолиза се забележани со употребата на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Фармакодинамичката интеракција не може да биде исклучена (види поглавие 4.5) и треба да се обрне внимание при нивна истовремена употреба.

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, зачестеноста на пријавени случаи на рабдомиолиза поврзани со употреба на росувастатин во фазата по пуштање во промет е повисока кај дозата од 40 mg .

Мерење на креатинин киназа

Креатинин киназа (СК) не треба да се мери по напорни вежби или во присуство на веројатен друг извор на зголемена СК што може да предизвика лажна интерпретација на резултатот. Доколку нивоата на СК се значително повисоки од базната линија ($>5 \times \text{ULN}$) тест за потврда треба да биде направен во рок од 5 – 7 дена. Доколку повторениот тест потврди базна линија од $\text{СК} >5 \times \text{ULN}$, терапијата не треба да се започнува.

Пред терапијата

Восустат, како и со инхибиторите на HMG-CoA редуктаза, треба да се препишува со внимание на пациенти со predispozicii за миопатија/рабдомиолиза. Таквите predispozicii вклучуваат:

- бубрежно нарушување
- хипотироидизам
- лична или семејна историја на наследни мускулаторни заболувања
- претходна историја на мускулна токсичности со друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат
- злоупотреба на алкохол
- возраст >70 години
- состојби каде може да настане зголемување на нивоата на плазма (види поглавие 5.2)
- истовремена употреба на фибрати.

Кај таквите пациенти, ризикот од терапијата треба да се проценува во сооднос со можните придобивки и се препорачува клинички надзор. Доколку нивоата на СК се значително зголемени на базната линија ($>5 \times \text{ULN}$) терапијата не треба да се започнува.

За време на терапијата

Пациентите треба веднаш да бидат запрашани за необјаснети болки во мускулите, слабост или грчеви, особено ако се поврзани со општа слабост или покачена температура. СК нивото треба да се мери кај овие пациенти. Терапијата треба да биде прекијана дококу СК нивото значително се зголеми ($>5 \times \text{ULN}$) или ако мускулните симптоми се сериозни и предизвикуваат секојдневни тешкотии (дури и кога СК нивоата се $\leq 5 \times \text{ULN}$). Доколку симптомите исчезнат и СК нивоата се вратат на нормала, тогаш треба да се внимава при повторното воведување Восустат или друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза на најниската доза со сериозно следење. Рутинските контроли на СК нивоата кај асимптоматски пациенти не се неопходни.

При клиничките тестови не се најдени докази за зголемени ефекти врз скелетната мускулатура кај малиот број пациенти третирани со Восустат и придружна терапија. Сепак, зголемување на појавата на миоситис и миопатија може да се сретне кај пациенти кои примаат други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со деривати на фибрична киселина, вклучувајќи гемфиброзил, цоклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекаства, инхибитори на протеазата и макролитски антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од миопатија кога се зема заедно со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Поради тоа, комбинацијата на росувастатин и гемфиброзил не се препорачува. Бенефитот од натамошна промена на нивото на липиди од комбинираната употреба на росувастатин со фибрати или ниацин треба внимателно да се разгледува наспроти потенцијалниот ризик од таквите комбинации. Дозата од 40 mg е контраиндицирана од истовремената употреба на фибрати. (Види поглавие 4.5 и поглавие 4.8.)



Восустат не треба да се употребува кај пациенти со акутна, сериозна состојба која индицира на миопатија или предиспозиции за настанување на бубрежно откажување секундарно на рабдомиолиза (на пр. сепса, хипотензија, потешки оперативни зафати, траума, тешки метаболички, ендокрини или електролитски заболувања; или неконтролирани епилептични напади).

Ефекти врз црниот дроб

Како и кај другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, Восустат треба да се користи со внимание кај пациенти кои конзумираат прекумерни количества алкохол и/или имаат историја на заболување на црниот дроб.

Се препорачува да се вршат тестови на функцијата на црниот дроб пред, и три месеци по започнувањето на терапијата. Восустат треба да се прекине или дозата да се намали доколку нивото на серумски трансаминази е повисоко од 3 пати од горната граница на нормалата. Извештаите за зачестеност на сериозни хепатски промени (кои се состојат главно од зголемени хепатски трансаминази) при употребата по пуштање во промет е повисоко кај дозата од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотироидизам или нефротски синдром, основното заболување треба да се лекува пред започнување на терапија со Восустат.

Раса

Фармакокинетските студии покажуваат зголемување на изложеноста на субјекти од азијатско потекло за разлика од белците (види поглавие 4.2 и поглавие 5.2).

Инхибитори на протеазата

Истовремената употреба на инхибитори на протеазата не се препорачува (види поглавие 4.5).

Нетолерантност на лактоза

Пациентите со ретки наследни проблеми на лактозна нетолерантност, Лапов лактазен недостаток или намалена апсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

Болести на белодробното ткиво (ILD)

Исклучителни случаи на заболување на белодробното ткиво се јавени кај некои статини, особено при долготрајна терапија (види поглавие 4.8). Карактеристиките на идентификација може да вклучуваат и диспнеа, непродуктивна кашлица и нарушување на општата здравствена состојба (замор, губење на тежина и покачена температура). Доколку постои сомневање дека кај пациентот се развила болест на белодробното ткиво, терапијата со статини треба да биде прекината.

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолерантност кон галактоза, Лапов лактазен недостаток или намалена апсорпција на гликоза-галактоза не треба да го примаат овој лек.

Дијабетес мелитус

Кај пациентите со ниво на гликоза од 5.6 до 6.9 mmol/L, третирањето со росувастатин се поврзува со зголемен ризик од дијабетес мелитус (види поглавие 4.8).

Педијатриска популација

Проценката на линеарен раст (висина), тежина, индекс на телесна маса, и секундарни карактеристики на сексуална зрелост според Танеровата скала кај педијатриски пациенти од 10 до 17 годишна возраст кои земаат росувастатин е ограничена на период од една година. По 52 седмици на студијата, не е забележан ефект врз растот, тежината, индексот на телесна маса или сексуалното созревање (види поглавие 5.1). Искуството при клиничко тестирање кај пациенти



деца и адолесценти е ограничено и долгорочните ефекти на росувастатин (>1 година) врз пубертетот се непознати.

При клиничките тестирања изведени врз деца и адолесценти кои примале росувастатин во период од 52 weeks, многу почесто се забележува пораст на СК нивото >10xULN и мускулните симптоми по вежбање или зголемена физичка активност отколку во клиничките тестови изведени врз возрасни (види поглавие 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Циклоспорин: При истовремено лекување со росувастатин и циклоспорин, AUC вредностите на росувастатинот се во просек 7 пати повисоки од оние забележани кај здрави доброволци (види поглавие 4.3).

Истовремената примена не влијае врз концентрацијата на циклоспоринот во плазмата.

Антагонисти на витамин К: Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, започнувањето на терапија или нагорна титрација на дозата на росувастатин кај пациенти кои истовремено се под терапија со антагонисти на витаминот К (на пр. Варфарин или друг кумарински антикоагуланс) може да резултираат во зголемување на Меѓународниот Сооднос на Нормализација (INR). Престанувањето или намалувањето на дозите на росувастатин може да доведе до намалување на INR. Во таквите случаи, соодветна контрола врз INR е пожелна.

Гемфиброзил и други производи за намалување на липидите: Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил резултираше со двојно зголемување на росувастатин C_{max} и AUC (види поглавие 4.4).

Врз основа на податоците од специфични студии на интеракции, не треба да се очекуваат релевантни фармакокинетски интеракции со фенофибрат, сепак, фармакодинамички интеракции може да настанат. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и дози за намалување на липиди (>или еднакво на 1g/ден) на ниацин (никотинска киселина) го зголемуваат ризикот од миопатија кога се даваат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, веројатно затоа што може да предизвикаат миопатија кога се даваат самостојно. Дозата од 40 mg е контраиндицирана при истовремена употреба со фибрати (види Заглавие 4.3 и Заглавие 4.4). Овие пациенти исто така треба да започнат со доза од 5 mg.

Езетимиб: Истовремената употреба на росувастатин и езетимиб не резултира со промени во AUC или C_{max} на двата лека. Сепак, не може да се исклучи фармакодинамичка интеракција, во смисол на несакани дејства меѓу росувастатин и езетимиб (види поглавие 4.4).

Инхибитори на протеазата: Иако точниот механизам на интеракција не е познат, истовремената употреба на инхибитори на протеазата може сериозно да ја зголеми изложеноста на росувастатин. При фармакокинетичката студија, истовремената примена на 20 mg росувастатин и комбиниран продукт од два инхибитори на протеаза (400 mg лопинавир/ 100 mg ритонавир) кај здрави доброволци беше директно поврзана со двократно и петкратно зголемување на стабилната росувастатин состојба на AUC₍₀₋₂₄₎ и C_{max} респективно. Оттаму, истовремената употреба на росувастатин кај пациентите со HIV кои примаат инхибитори на протеазата не се препорачува (види и поглавие 4.4).

Антациди: Истовременото дозирање со раствор за спречување на киселини во желудникот кој содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше во намалување на концентрациите на росувастатин во плазмата за приближно 50%. Ефектот беше намален кога средството против киселини беше земено два часа по росувастатинот. Клиничката релевантност на оваа интеракција не е проучувана.

Еритромицин: Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин резултираше со 20% намалување на AUC (0-t) и 30% намалување на C_{max} росувастатин. Оваа интеракција може да биде предизвикана од зголемувањето на абдоменалната проточност предизвикана од еритромицин.



Орални контрацептиви/ хормонална терапија (HRT): Истовремената употреба на росувастатин и орален контрацептив резултираше во зголемување на етинил естрадиол и норгестрел AUC од 26% и 34%, респективно. Овие зголемени нивоа во плазмата треба да се имаат предвид при избор на дозите на орален контрацептив. Не постојат достапни фармакокинетички податоци за субјекти кои земаат истовремено росувастатин и хормонска терапија (HRT) и затоа сличен ефект не може да биде исклучен. Сепак, комбинацијата е честопати употребувана кај жени при клиничките тестови и лесно се поднесува.

Други медицински производи: Врз основа на податоци од специфични студии на интеракциите, не се очекува клинички релевантна интеракција со дигоксин.

Ензими на Цитохром P450: Резултатите од *in vitro* и *in vivo* студиите покажуваат дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту предизвикувач на изоензими на цитохром P450. Освен тоа, росувастатин е слаб субстрат за овие изоензими. Не се забележани клинички релевантни интеракции меѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Истовремената примена на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и росувастатин резултираше со 28% зголемување на AUC на росувастатин. Ова мало зголемување не се смета за клинички значајно. Поради тоа, не се очекуваат интеракции со лекови кои резултираат од средниот метаболизам на цитохром P450.

4.6 Бременост и доене

Восустат е контраиндициран за време на бременост и лактација.

Жените кои може да останат бремени треба да употребуваат соодветни мерки за контрацепција. Имајќи предвид дека холестеролот и другите продукти на биосинтеза на холестеролот се од суштинско значење за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибирање на HMG-CoA редуктаза ја надминува корисноста на терапија за време на бременост. Студиите врз животни даваат ограничени податоци за репродуктивна токсичност (види поглавие 5.3). Доколку пациентката остане трудна за време на употребата на овој производ, терапијата треба веднаш да биде прекината.

Росувастатин се излачува во млекото на стаорците. Не постојат податоци во однос на излачувањето во човечкото млеко. (види поглавие 4.3).

4.7 Влијание врз способноста за управување по моторно возило и ракување со машини

Студиите кои би го одредиле ефектот на росувастатин врз способноста за возење и употреба на машини, не се изведени. Сепак, врз основа на неговите фармакодинамички својства, росувастатин не би требало да влијае на оваа способност. При возење или управување со машинерија, треба да се има предвид дека за време на терапијата може да се појави чувство на зашеметеност.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства забележани со росувастатин се вообичаено благи и минливи. При контролирани клинички тестови, помалку од 4% од пациентите под терапија со росувастатин се повлечени поради несакани појави.

Зачестеноста на несакани појави се рангира на следниов начин: Вообичаени ($>1/100$, $<1/10$); Невообичаени ($>1/1,000$, $<1/100$); Ретки ($>1/10,000$, $<1/1,000$); Многу ретки ($<1/10,000$); Незабележани (не можат да бидат проценети од дадените податоци).

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: реакција на хиперсензитивност, вклучувајќи и ангиоедем

Ендокрини нарушувања

Вообичаено: Диабетис мелитус¹

Нарушувања на централниот нервен систем



Вообичаени: главоболка, зашеметеност

Гастроинтестинални нарушувања

Вообичаени: опстипација, нагон за повраќање, болки во абдоменот

Ретки: панкреатитис

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Невообичаени: пруритис, осип и уртикарија

Мускулоселетни, сврзно ткиво и болести на коските

Вообичаени: мијалгија

Ретки: миопатија (вклучувајќи и миоситис) и рабдомиолиза

Опти нарушувања

Вообичаено: астенија

¹ Забележано во студијата ЈУПИТЕР (забележана вкупна зачестеност од 2.8% со росувастатин и 2.3% со плацебо) најчесто кај пациенти со гликоза од 5.6 до 6.9 mmol/L.

Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, зачестеноста на несакани реакции на лекот има тенденција да зависи од големината на дозата.

Ефекти врз бубрезите: Протеинурија, забележана со тесирање со намокување и најчесто тубуларна по потекло е забележана кај пациенти третирани со росувастатин. Промени во протеини во урината од нула до ++ или повеќе се забележани кај <1% пациенти во исто време во текот на третманот со 10 и 20 mg, и кај приближно 3% од пациентите третирани со 40 mg. Благо зголемување од нула или траги до + е забележано при дози од 20 mg. Во најголемиот број на случаи, протеинуријата се намалува или спонтано исчезнува при континуирана терапија. Преглед на податоците од клинички тестирања или искуството по пуштањето во промет досега не идентификува каузална врска меѓу протеинуријата и акутно или прогресивно заболување на бубрезите.

Хематурија е забележана кај пациенти под терапија со росувастатин и податоците од клинично тестирање покажуваат дека зачестеноста е ниска.

Ефекти врз скелетот и мускулатурата: Ефектите врз скелетната мускулатура т.е. мијалгија, миопатија (вклучувајќи миоситис) и, ретко, рабдомиолиза со и без акутно бубрежно откажување се забележани кај пациенти третирани со росувастатин кај сите дози, а особено кај пациентите третирани со дози > 20 mg.

Зголемување на СК нивото поврзано со големината на дозите е забележано кај пациенти кои земаат росувастатин; поголемиот број случаи се благи, асимптоматични и минливи. Доколку СК нивоата се зголемени (>5xULN), терапијата треба да биде прекината (види поглавие 4.4).

Ефекти врз црниот дроб: Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, зголемување на трансаминазите поврзано со големината на дозите е забележано кај мал број на пациенти кои земаат росувастатин; поголемиот број случаи се благи, асимптоматски и минливи.

Искуства по пуштање во промет:

Освен погоре наведеното, следниве несакани дејства се забележани по пуштањето на росувастатин на пазарот:

Гастроинтестинални нарушувања: Непознато: дијареа

Хепатобиларни нарушувања: Многу ретки: жолтица, хепатитис; ретки: зголемени црnodробни трансаминази.

Мускулноселетни нарушувања: Многу ретко: артралгија

Нарушувања на нервниот систем: Многу ретки: полинеуропатија, губење на помнењето

Бубрежни нарушувања: Многу ретки: хематурија

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво: Непознати: Стивенс-Джонсонов синдром

Респираторни, градни и медиастинични нарушувања: Непознато: кашлање, диспнеа.

Опти нарушувања и услови на местото на примена: Непознато: едема.



Извештаите за зачестеност на рабдомиолиза, сериозни бубрежни настани и сериозни црнодробни настани (кои се состојат воглавно од зголемени трансминази на црниот дроб) се повисоки кај дозата од 40 mg.

Следниве несакани дејства се пријавени за некои статини:

- Нарушувања во спиењето, вклучувајќи несоница и кошмари
- Сексуална дисфункција
- Депресија
- Исклучителни случаи на болести на белодробното ткиво, особено кај долгорочна терапија (види поглавие 4.4)

Педијатриска популација: Покачување на креатин киназа $>10 \times \text{ULN}$ и мускулни симптоми по вежба или зголемен физички напор се забележани почесто при 52-неделните клинички тестирања на деца и адолесценти во споредба со возрасните (види поглавие 4.4). Во однос на се друго, безбедносниот профил на росувастатин е сличен меѓу децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

4.9 Предозирање

Не постои специфичен третман во случај на предозирање. Во случај на прекумерна доза, пациентот треба да биде третиран симптоматски и според потребите да се започнат мерки на поддршка. Треба да се контролираат функцијата на дробот и нивоата на СК. Не се очекува никаков бенефит од хемодијализа.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички особини

Фармакотерапевтска група: HMG-CoA редуктазни инхибитори
ATC код: C10A A07

Механизам на дејствување

Росувастатин е селективен конкуритивен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензимот кој го ограничува нивото и го менува 3-хидрокси-3-метилглутарил конезимот А во мевалонат, прекурсор на холестеролот. Основната локација на дејство на росувастатинот е црниот дроб, целиот орган за намалување на холестеролот.

Росувастатин го зголемува бројот на хепатски LDL рецептори на клеточната површина, зголемувајќи го приемот и катаболизмот на LDL и тој ја инхибира хепатската синтеза на VLDL, со што се намалува вкупниот број на VLDL и LDL честички.

Фармакодинамичен ефект

Росувастатин го намалува покачениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицериди и го зголемува HDL-холестеролот. Исто така го намалува ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува ApoA-I (види Табела 1). Росувастатинот исто така го намалува LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C како и ApoB/ApoA-I соодносите.

Табела 1 Влијание на дозата кај пациенти со примарна хиперхолестеролем ија (тип IIa и IIb) (прилагодена средна процентуална промена од	N	LDL-C	Вкупно-C	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-I
--	---	-------	----------	-------	----	---------	------	--------



основата) Доза								
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

Терапевтските ефекти се постигнуваат во рок од 1 седмица по започнувањето на терапијата и 90% од максималниот одговор се постигнува по 2 седмици. Максималниот одговор вообичаено се постигнува во рок од 4 седмици и потоа се одржува.

Клиничка ефикасност

Росуваstatин е ефикасен кај возрасни пациенти со хиперхолестеролемија, со и без хипертриглицеридемија, без оглед на расата, полот или возраста, и кај посебни популации како што се дијабетичарите или пациентите со фамилијална хиперхолестеролемија.

Според собраните податоци од фаза III, росуваstatин се покажа како ефикасен во лекувањето на најголемиот број пациенти со тип IIa и IIb хиперхолестеролемија (средна основна вредност LDL-C околу 4.8 mmol/l) според призначените насоки на Европското Здружение за Артериосклероза (EAS) (EAS; 1998); околу 80% од пациентите третирани со 10 mg постигнаа цели на EAS за LDL-C нивоа (<3 mmol/l).

Во поголема студија, на 435 пациенти со хетерозигозна фамилијална хиперхолестеролемија им беше даван Крестор од 20 mg до 80 mg со метод на форсирана титрација. Сите дози покажаа позитивен ефект врз параметрите на липиди и терапија до укажаната цел. По зголемувањето до дневна доза од 40 mg (12 седмици терапија), LDL-C беше намален за 53%. 33% од пациентите постигнаа EAS рамниште за нивоата на LDL-C (<3 mmol/l).

Со форсираната титрација, студија без пробна популација, 42 пациенти со хомозигозна фамилијална хиперхолестеролемија беа тестирани на третман со росуваstatин 20 - 40 mg. Во вкупната популација, средното LDL-C намалување беше 22%.

Во клиничките студии со ограничен број на пациенти, росуваstatин се покажа ефикасен со дополнителни својства за намалување на триглицеридите кога при употреба во комбинација со фенофибрати и зголемени нивоа на HDL-C при употреба во комбинација со ниацин (види поглавие 4.4).

(..)

Во клиничка студија на повеќе локации, со двојна плацебо контрола (МЕТЕОР), 984 пациенти на возраст меѓу 45 и 70 години и со низок ризик од коронарно срцево заболување (дефинирано како Фрамингамов ризик <10% за 10 години), со среден LDL-C од 4.0 mmol/l (154.5 mg/dL), но со субклиничка артериосклероза (детектирана со мерење на дебелината на Каротидната Intima Media) по случаен избор беа третирани со 40 mg росуваstatин еднаш дневно или плацебо во период од 2 години. Росуваstatинот значително го успори напредувањето на максималниот CIMT на 12-те локации на каротидните артерии во споредба со плацебото за -0.0145 mm/годишно [95% интервал на сигурност -0.0196, -0.0093; p<0.0001]. Промената од почетната состојба беше -0.0014 mm/годишно (-0.12%/годишно (незначително)) за росуваstatин во споредба со прогресија од +0.0131 mm/годишно (1.12%/годишно (p<0.0001)) за плацебото. Сеуште не е прикажана директна врска меѓу намалувањето на CIMT и намалувањето на ризикот од кардиоваскуларни промени. Популацијата проучувана во МЕТЕОР е со низок ризик од коронарно срцево заболување и не претставува целна популација за росуваstatин 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препишува само кај пациенти со сериозна хиперхолестеролемија и висок кардиоваскуларен ризик (види поглавие 4.2).



Во студијата Оправданост за Употреба на Статини за Примарна Превенција: Интервентиски Опит за Евалуација на Росувастатин (JUPITER), ефектот на росувастатин врз зачестеноста на поголеми промени предизвикани од кардиоваскуларно заболување беше проценуван кај 17,802 мажи (50 години) и жени (60 години).

На учесниците во студијата по случаен избор им беше давано плацебо ($n=8901$) или росувастатин од 20 mg еднаш на ден ($n=8901$) и беа проследувани за среден период од 2 години.

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

Во последователна анализа на подгрупа на субјекти со висок ризик со основен Фрамингамов ризик од $>20\%$ (1558 субјекти) забележано е значително намалување во комбинираната конечна точка на кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокардот ($p=0.028$) за росувастатин наспроти плацебо. Апсолутното намалување на ризикот при зачестеност од 1000 пациенти- година беше 8.8. Вкупната смртност беше непроменета во оваа група со висок ризик ($p=0.193$). Во последователната анализа на високо-ризичната подгрупа на пациенти (вкупно 9302 субјекти) со основен SKOP на ризикот од 5% (екстраполиран за да вклучи и субјекти над 65 годишна возраст) забележано беше значително намалување во комбинираната конечна точка на кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и инфаркт на миокардот ($p=0.0003$) за терапијата со росувастатин наспроти плацебо. Апсолутното намалување на ризикот за промени беше 5.1 во 1000 пациенти- година. Вкупната смртност остана непроменета во оваа група со висок ризик ($p=0.076$).

Во студијата ЈУПИТЕР имаше 6.6% со росувастатин и 6.2% од субјектите со плацебо кои престанаа со употребата на проучуваниот лек поради несакано дејство. Најчестите несакани дејства кои доведоа до престанување со третманот беа: мијалгија (0.3% росувастатин, 0.2% плацебо), болки во абдоменот (0.03% росувастатин, 0.02% плацебо) и осип (0.02% росувастатин, 0.03% плацебо). Најчестото несакано дејство со зачестеност повисока или еднаква на плацебо беше инфекција на уринарниот тракт (8.7% росувастатин, 8.6% плацебо), назофарингитис (7.6% росувастатин, 7.2% плацебо), болки во грбот (7.6% росувастатин, 6.9% плацебо) и мијалгија (7.6% росувастатин, 6.6% плацебо).

Педијатриска популација

Во 12 неделна студија, на повеќе локации со двојна плацебо контрола по случаен избор ($n=176$, 97 мажи и 79 жени) проследена од 40-седмици ($n=173$, 96 мажи и 77 жени), без контролна популација, фаза на зголемување на дозите на росувастатин, кај пациенти од 10-17 години возраст (Танерова фаза II-V, женски најмалку 1 година после прв циклус) со хетерозиготна фамилијална хиперхолестеролемија добиваа росувастатин од 5, 10 или 20 mg или плацебо секојдневно 12 седмици, а потоа сите добиваа росувастатин во дневни дози за период од 40 седмици. На почетокот од студијата, приближно 30% од пациентите беа на возраст од 10-13 години и приближно 17%, 18%, 40%, и 25% беа од Танерово скалило II, III, IV, и V, респективно.

LDL-C беше намален за 38.3%, 44.6%, и 50.0% од росувастатин 5, 10 и 20 mg, респективно, во споредба со 0.7% за плацебото.

На крајот на 40-седмици, без контролна популација, со наголемување до целта, при дозирање до максимални 20 mg еднаш дневно, 70 од 173 пациенти (40.5%) ја постигнаа целта од LDL-C помал од 2.8 mmol/l.

По 52 седмици терапија во студијата, не е забележан ефект врз растот, висината, тежината индексот на телесна маса или сексуалното созревање (види поглавие 4.4). Искуството во клиничките обиди со деца и адолесцентни пациенти е ограничено и долготрајниот ефект на



росувастатин (>1 година) врз пубертетот е непознат. Оваа студија (n=176) не е соодветна за споредување на зачестеноста на ретки несакани дејства на лекот.

5.2 Фармакокинетски особини

Апсорпција: Максималните плазма концентрации на росувастатин се постигнуваат приближно 5 часа по оралната примена. Апсолутната биорасположливост е приближно 20%.

Дистрибуција: Росувастатин главно се таложи во црниот дроб кој е основна локација за синтеза на холестеролот и LDL-C клиренс. Волуменот на дистрибуција на росувастатин е приближно 134 L. Приближно 90% од росувастатинот се врзува со протеините во плазмата, главно со албуминот.

Метаболизам: Росувастатинот минува ограничен метаболизам (приближно 10%). Студиите на *in vitro* во кои се користат човечки хепатоцити индицираат дека росувастатин е слаб супстрат за метаболички процеси базирани на цитохром P450. CYP2C9 е основниот вклучен изоензим, со 2C19, 3A4 и 2D6 вклучени во помала мерка. Главните идентификувани метаболити се N-десметил и лактонски метаболити. N-десметил метаболитот е приближно 50% помалку активен од росувастатинот додека лактонската форма се смета за клинички неактивна. На росувастатин спаѓа повеќе од 90% од циркулаторната активност на инхибирање на HMG-CoA редуктаза.

Излучување: Приближно 90% од дозата на росувастатин се исфрла непроменета во фекалиите (во форма на апсорбирани и неапсорбирани активни супстанции) додека преостанатиот дел се излучува преку урината. Приближно 5% се излучува непроменет преку урината. Полувремето на елиминација од плазмата е приближно 19 часови. Полувремето на елиминацијата не се зголемува при повисоки дози. Геометрискиот среден клиренс во плазмата е приближно 50 литри/час (коефициент на варијација 21.7%). Како и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, преземањето од страна на хепарот на росувастатин вклучува и мембрански транспортер OATP-C. Овој транспортер е важен за хепатална елиминација на росувастатин.

Линеарност: Системската изложеност на росувастатин е зголемува пропорционално на дозата. Нема разлики во фармакокинетичките параметри по повеќекратни дневни дози.

Специјални популации:

Возраст и пол: Нема клинички релевантен ефект од возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин. Фармакокинетиката на росувастатин кај децата и адолесцентите со хетерозиготна фамилијална хиперхолестеролемија е слична кај онаа на возрасните волонтери (види "Педијатриска популација" подолу).

Раса: Фармакокинетските студии покажуваат приближно 2-кратно зголемување во средната AUC и C_{max} кај субјекти од азијатско потекло (јапонци, кинези, филипинци, виетнамци и корејци) во споредба со белата раса; азиските индијци покажуваат приближно 1.3 пати зголемување во средните AUC и C_{max}.

Фармакокинетска анализа на населението не покажа релевантни разлики во фармакокинетиката меѓу белата и црната група.

Бубрежна инсуфициенција: Во студија на субјекти со различен степен на бубрежно нарушување, благо до умерено бубрежно заболување немаше влијание врз концентрацијата на росувастатин во плазмата или N-десметил метаболитот. Субјектите со сериозно оштетување (креатинин клиренс <30 ml/min) имаа 3-кратно зголемување на концентрацијата во плазмата и 9-кратно зголемување во концентрацијата на N-десметил метаболит во споредба со здрави волонтери. Концентрацијата на росувастатин во плазмата во стабилна состојба кај пациенти кои одат на хемодијализа беше приближно 50% повисока во споредба со здрави волонтери.



Црнодробна инсуфициенција: Во студија изведена врз субјекти со различен степен на црнодробно нарушување, не се најдени докази на зголемена изложеност на росувастатин кај субјектите на Чајлд-Пуговото скалило 7 или пониско. Сепак, два субјекти со резултат 8 и 9 на Чајлд-Пуговото скалило покажаа зголемена системска изложеност најмалку два пати повисока во споредба со пациентите со понизок Чајлд-Пугов резултат. Нема податоци за субјекти со резултат повисок од 9 на Чајлд-Пуговото скалило.

Педијатриска популација: Фармакокинетските параметри кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијална холестеролемија на возраст 10 до 17 години не се целосно карактеризирани. Мала фармакокинетска студија со росувастатин (даван во таблети) кај 18 педијатриски пациенти демонстрираше дека изложеноста на педијатриски пациенти се чини споредлива со изложеноста кај возрасни пациенти. Освен тоа, резултатите индицираат дека не треба да се очекува голема девијација од пропорционалноста во дозирањето.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци не откриваат особена опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедна фармакологија, токсичност на повторени дози, потенцијална генотоксичност и канцерогеност. Специфични тестирања за проценка на ефектите на hERG не се изведени. Несакани дејства не се забележани при клиничките студии, но забележаните при тестирање врз животни на ниво на изложеност слично како при изложеност во клиничко тестирање, се како што следи: при студии на токсичност на повторени дози, хистопатолошки промени на дробот се веројатни поради фармаколошката активност на росувастатин забележана кај глушец, стаорец, и во помала мерка со ефекти врз жолчната кеса на куче, но не кај мајмун. Освен тоа, тестикуларна токсичност е забележана кај мајмуни и кучиња при други дози. Репродуктивна токсичност е очигледна кај стаорци, со намалена големина на породот, тежина на породот, и намален однос на преживување набљудуван при дози токсични за мајчинството, каде системската изложеност е неколку пати над нивото на терапевтска изложеност.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата :

Микрокристална целулоза тип 102,
Лактоза монохидрат,
Кросповидон тип А,
Магнезиум стеарат.

Филм облогата Opadry II Жолто 31K38097 се состои од:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
Титаниум диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Кинолин жолт (E104).

6.2 Некомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

18 месеци

6.4 Посебни мерки за чување

Да се чува во оригиналното пакување со цел се заштити од светлина и влага



6.5 Вид и содржина на пакувањето

Блистери од ПА/Алуминиум /PVC//алуминиумска фолија со 7, 14, 28, 30, 56, 98 таблети обложени со филм.

Сите пакувања не се достапни на пазарот.

6.6 Инструкции за употреба и ракување

Без особени мерки.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Галекс дд Претставништво Скопје,

Ул. Гиги Михајловски бр.4/2-7, 1000 Скопје, Р.Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

<{DD/MM/YYYY}> <{DD месец YYYY}>

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

{MM/YYYY}

