

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ
ROSUCARD**

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ROSUCARD филм-обложени таблети од 10 mg
ROSUCARD филм-обложени таблети од 20 mg
ROSUCARD филм-обложени таблети од 40 mg



2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

ROSUCARD 10 mg, филм-обложени таблети: една филм-обложена таблета содржи 10.4 mg росувастатин калциум, еквивалентно на 10 mg росувастатин;
ROSUCARD 20 mg, филм-обложени таблети: една филм-обложена таблета содржи 20.8 mg росувастатин калциум, еквивалентно на 20 mg росувастатин;
ROSUCARD 40 mg, филм-обложени таблети: една филм-обложена таблета содржи 41.6 mg росувастатин калциум, еквивалентно на 40 mg росувастатин;

Помошни супстанции: лактоза монохидрат.

ROSUCARD филм-обложени таблети од 10 mg содржат 60 mg лактоза монохидрат.
ROSUCARD филм-обложени таблети од 20 mg содржат 120 mg лактоза монохидрат.
ROSUCARD филм-обложени таблети од 40 mg содржат 240 mg лактоза монохидрат.

Комплетната листа на помошни супстанции е дадена во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

ROSUCARD 10 mg, филм-обложени таблети: светло розева боја, овални, биконвексни таблети со рецка. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

ROSUCARD 20 mg, филм-обложени таблети: розеви, обложени, овални, биконвексни таблети.

ROSUCARD 40 mg, филм-обложени таблети: темно розеви, обложени, овални, биконвексни таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на хиперхолестеролемија

ROSUCARD се употребуваат како:

- Дополнување на диетата кај возрасни, адолесценти и деца постари од 10 години со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa со исклучок на хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) кај кои диетата и не-медикаментозните мерки (вежбање, намалување на тежината) не даваат задоволителна контрола на болеста.
- Кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како дополнување на диетата или на другите третмани за намалување на мастите во крвта (како LDL афереза) или во случаи кај кои примената на овие терапевтски мерки е несоодветна.

Превенција на кардиоваскуларни оштетувања



Превенција на големи кардиоваскуларни оштетувања кај пациенти со висок ризик од појава на прво кардиоваскуларно оштетување (видете дел 5.1), како додаток при корекција на другите фактори на ризик.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Пред почеток со терапијата пациентот треба да држи стандардна диета за намалување на холестеролот до која треба да се придржува за време на целиот третман. Дозата од лекот кај секој пациент треба индивидуално да се прилагоди во зависност од целта на третманот и одговорот на пациентот.

Росувастатин може да се аплицира во било кое време од денот, со или без храна.

Третман на хиперхолестеролемија

Препорачана почетна доза е 5 mg или 10 mg, перорално, еднаш на ден и кај пациенти кои претходно не примале статини и кај пациентите кои претходно биле на терапија со инхибитори на HMG CoA редуктазата. Доза од 5 mg може да се добие со преполовување на таблетата од 10 mg по должина на делбената линија.

При одредување на почетната доза кај секој пациент треба да се земе во предвид нивото на холестерол, ризикот од кардиоваскуларни оштетувања и потенцијалниот ризик од појава на несакани дејства (видете дел 4.4 и 4.8). Доколку е потребно, по 4 недели дозата може да се зголеми (видете дел 5.1). Заради сигнификантно повисоката фреквенција на пријавени несакани дејства при примена на доза од 40 mg (споредено со терапијата со пониски дози од лекот, (видете дел 4.8), зголемување на дозата до максимална доза од 40 mg може да се земе во предвид по изминување на уште 4 недели од терапијата и само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок ризик од кардиоваскуларни оштетувања (посебно пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија) кај кои со примена на доза од 20 mg не е постигната задоволителна контрола на концентрацијата на холестерол во крвта. При апликација на доза од 40 mg се препорачува пациентот да е под постојан посебен мониторинг.

Превенција на кардиоваскуларни оштетувања

Во студијата за редукција на кардиоваскуларни оштетувања била применета доза од 20 mg на ден (видете дел 5.1).

- **Педијатриски пациенти**

Третманот со ROSUCARD кај педијатриски пациенти треба да го спроведува специјалист.

Деца и адолесценти на возраст од 10-17 години (момчиња во Tanner стадиум II или повеќе и девојчиња кои кои изминала најмалку 1 година по менарха)

Вообичаена почетна доза кај деца и адолесценти со фамилијарна хиперхолестеролемија е 5 mg. Вообичаен опсег на дозирање е од 5 mg-20 mg, еднаш на ден, перорално. Дозата од лекот треба да се прилагоди во зависност од индивидуалниот одговор и толерантноста на третманот во согласност со препораките на педијатарот (видете дел 4.4).

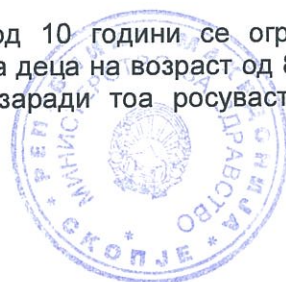
Пред почеток со терапијата педијатриските пациенти треба да држат стандардна диета за намалување на холестеролот до која треба да се придржуваат за време на целиот третман.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примена на дози повисоки од 20 mg кај оваа популација на пациенти.

Таблетата од 40 mg не треба да се употребува кај педијатриски пациенти.

Деца помали од 10 години

Податоците за примена на росувастатин кај деца под 10 години се ограничени (постојат податоци за примена на лекот кај мала група на деца на возраст од 8-10 год. со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија): заради тоа росувастатин не треба да се применува кај деца помали од 10 години.



- **Постари пациенти**

Препорачана почетна доза кај пациентите постари од 70 години е 5 mg (видете дел 4.4). Нема препораки за други прилагодувања во дозирањето кај постари пациенти.

- **Пациенти со ренално оштетување**

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со слабо до умерено ренално оштетување. Препорачана почетна доза кај пациентите со умерено ренално оштетување (клиренс на креатинин < 60 ml/мин) е 5 mg. Кај пациенти со умерено ренално оштетување употребата на доза од 40 mg е контраиндицирана. Кај пациентите со тешко ренално оштетување, росувастатин е контраиндициран за употреба (видете дел 4.3 и 5.2).

- **Пациенти со хепатално оштетување**

Кај пациенти со Child-Pugh резултат ≤ 7 не е регистрирано зголемување во системската изложеност на росувастатин. Кај пациентите со Child-Pugh резултат од 8 и 9 регистрирано е зголемување во системската изложеност на лекот (видете дел 5.2). Кај овие пациенти треба да се направи испитување на хепаталната функција (видете дел 4.4). Нема искуство за примена на лекот кај пациенти со Child-Pugh резултат ≥ 9 . Росувастатин е контраиндициран за употреба кај пациенти со акутна хепатална болест (видете дел 4.3).

- **Раса**

Кај Азијатите е регистрирана зголемена системска експозиција на росувастатин (видете дел 4.3, 4.4 и 5.2). Вообичаена почетна доза кај азијати е 5 mg. Кај овие пациенти употребата на доза од 40 mg е контраиндицирана (видете дел 4.3).

- **Пациенти со предиспозиција за појава на миопатија**

Вообичаена почетна доза кај пациентите со присутни предиспонирачки фактори за појава на миопатија е 5 mg. Кај некои од овие пациенти употребата на доза од 40 mg е контраиндицирана (видете дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

Росувастатин е контраиндициран за употреба при:

- претчувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот (наведени во дел 6.1);
- постоење на активна хепатална болест, вклучително необјаснето, перзистентно зголемени серумски трансминази или зголемување на серумските трансминази за 3 пати над нормалната горна референтна вредност (ULN) ;
- тешко нарушување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс < 30 ml/мин);
- пациенти со миопатија;
- пациенти на конкомитантна терапија со циклоспорин;
- за време на бременост и доење и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветна контрацепција.

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

- умерено нарушување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс < 60 ml/мин);
- хипотиреоидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања;
- појава на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG CoA редуктазата или фибрати;



- алкохолизам;
- состојби при кои може да дојде до зголемена плазматска концентрација на лекот;
- азиски пациенти;
- конкомитантна примена на фибрати (видете дел 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специјални мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ренални ефекти

Кај пациентите третирани со високи дози на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза од 40 mg, на тестовите со "dipstick" е регистрирана протеинурија (најверојатно со тубуларно потекло) која е транзитрна или интермитентна во поголемиот број на случаи. Докажано е дека оваа протеинурија не укажува на акутна или прогресивна ренална болест (видете дел 4.8). По пуштање на лекот во промет кај пациентите кои примале 40 mg росувастатин регистрирана е повисока фреквенција на појава на сериозни ренални несакани ефекти.

За време на рутинското следење на пациентите кои примале доза од 40 mg се препорачува да се прават тестови за проценка на реналната функција.

Скелетни мускулни ефекти

Пријавени се ефекти врз скелетната мускулатура како мијалгија, миопатија и ретко, рабдомиолиза кај пациенти кои примале било која доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза >20 mg.

Пријавени се многу ретки случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои биле на истовремена терапија со езетимиб и инхибитори на HMG CoA редуктаза. Бидејќи не може да се исклучи можноста за фармакодинамичка интеракција, кај пациентите кои ја примаат оваа комбинирана терапија, треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.5).

Како и со останатите инхибитори на HMG CoA редуктазата, по пуштање на лекот во промет фреквенцијата на пријавени случаи на рабдомиолиза е повисока кај пациентите кои примале 40 mg росувастатин.

Одредување на нивото на креатинин киназа (СК)

Нивото на креатинин киназа не треба да се одредува по напорен тренинг или во присуство на други фактори кои може да ја зголемат СК и да интерферираат во интерпретацијата на резултатите.

Во случај на сигнификантно зголемување на нивото на СК над ULN (>5× ULN), по 5-7 дена тестот треба да се повтори. Ако со повторната анализа се потврди вредност на СК од >5× ULN не треба да се почнува со примена на росувастатин.

Пред почеток на третманот

Росувастатин, како и останатите инхибитори на HMG CoA редуктазата треба внимателно да се применува кај пациенти со predispozicija за миопатија/рабдомиолиза. Предиспонирачки фактори се:

- нарушена функцијата на бубрезите;
- хипотиреоидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања;
- претходна појава на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG CoA редуктазата или фибрати;
- алкохолизам;
- возраст над 70 години;
- состојби при кои може да дојде до зголемена плазматска концентрација на лекот (видете дел 5.2);
- конкомитантна примена на фибрати.



Кај овие пациенти се препорачува внимателно да се процени користа во однос на ризикот од третманот и за време на терапијата пациентот да е под постојан клинички мониторинг. Ако пред почеток на третманот се утврди сигнификантно зголемена вредност на СК ($>5 \times \text{ULN}$) не треба да се почнува со примена на росувастатин.

За време на третманот

Пациентите треба да се предупредат веднаш да пријават било каква појава на необјаснета мускулна болка, слабост или грчеви, посебно доколку се асоцирани со слабост или зголемена телесна температура. Кај овие пациенти треба да се одреди нивото на СК. Во случај на сигнификантно зголемување на вредноста на СК ($> 5 \times \text{ULN}$) или при појава на тешки мускулни симптоми кои предизвикуваат секојдневни тегоби (дури и ако вредноста на СК е $<5 \times \text{ULN}$) третманот со росувастатин треба да се прекине.

Ако симптомите се повлечат и нивото на СК се врати на нормална вредност, треба да се размисли за продолжување со терапијата со росувастатин или за примена на најниската можна доза од друг инхибитор на HMG CoA редуктаза. Во ваков случај пациентот треба да е под постојан клинички мониторинг.

Нема потреба од рутинско следење на СК кај асимптоматските пациенти.

Не е регистрирана зголемена фреквенција на скелетни мускулни ефекти кај малиот број на пациенти кои примале росувастатин и конкомитантна терапија за време на клиничките испитувања. Регистрирана е зголемена инциденца на миозитис и миопатија кај пациенти кои примале други HMG CoA редуктаза инхибитори во комбинација со деривати на изобутерна киселина вклучително гемфиброзил, циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални средства, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици.

При ко-администрација со HMG CoA редуктаза инхибитори, гемфиброзил го зголемува ризикот од миопатија; заради тоа не се препорачува комбинирана терапија со росувастатин и гемфиброзил.

При комбинирана употреба на росувастатин со фибрати или ниацин треба внимателно да се процени бенефитот од подобрената контрола на нивото на липиди во однос на потенцијалните ризици од комбинираната терапија.

При конкомитантна примена со фибрати контраиндицирана е употребата на доза од 40 mg (видете дел 4.5 и 4.8).

Росувастатин не смее да се употребува кај пациенти со акутни, сериозни состојби при кои постои сомневање за миопатија или кои заради постоечката рабдомиолиза може да се предиспонирачки фактор за развој на ренално затајување (на пример сепса, хипотензија, големи хируршки интервенции, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани напади).

Хепатални ефекти

Росувастатин, како и останатите инхибитори на HMG CoA редуктазата треба внимателно да се применува кај алкохоличари и/или кај пациенти со историја на хепатална болест. Пред почеток на третманот како и 3 месеци по почеток со терапијата се препорачува да се направат функционални тестови за хепар.

Ако нивото на серумските трансaminaзи е за 3 пати над нормалната горна референтна вредност (ULN) третманот со росувастатин треба да се прекине или дозата од лекот да се намали.

По пуштање на лекот во промет фреквенцијата на пријавени сериозни хепатални ефекти (најчесто зголемени хепатални трансaminaзи) е повисока кај пациентите кои примале 40 mg росувастатин.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотиреоидизам или нефротски синдром, пред почеток со третманот со росувастатин треба да се третира основната болест.

Раса



Податоците од фармакокинетските студии укажуваат на зголемена експозиција на лекот кај азијатите споредено со пациенти од белата раса (видете дел 4.2 , 4.3 и 5.2).

Протеаза инхибитори

Не се препорачува конкомитантна употреба со протеаза инхибитори (видете дел 4.5).

Интерстицијална белодробна болест

Пријавени се повремени случаи на интерстицијална белодробна болест при употреба на некои статини, посебно при долготрајна примена (видете дел 4.8). Симптомите може да вклучуваат: диспнеа, губиток на телесна тежина, непродуктивна кашлица и нарушена општа состојба (слабост, губиток на телесна тежина и зголемена телесна температура). Во случај на сомневање за интерстицијална белодробна болест третманот со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои податоци укажуваат дека статините како класа на лекови ја зголемуваат концентрацијата на гликоза во крвта и кај некои пациенти кои се со висок ризик од појава на дијабетес може да доведат до хипергликемија за која е потребна соодветна терапија со антидијабетици. И покрај тоа, статините го редуцираат васкуларниот ризик и заради тоа претходно спомнатите факти не треба да се причина за прекин на третманот. Пациентите се ризик од хипергликемија (ниво на гликоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L, BMI >30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се под клинички и биохемиски надзор во согласност со националните препораки.

За време на студијата JUPITER вкупна пријавена фреквенција на дијабетес мелитус изнесуваше 2.8% во росувастатин групата и 2.3% во плацебо групата, најчесто кај пациенти со ниво на гликоза на гладно 5.6 - 6.9 mmol/L.

Педијатриски пациенти

Проценката на линеарниот раст (висина), тежината, BMI (body mass index) и секундарните карактеристики на полова зрелост преку поделба во Tanner-ови стадиуми на педијатриските пациенти на возраст од на 10-17 години кои примат росувастатин беше ограничена на временски период од 1 година.

По временски период од 52 недели терапија (за време на студијата) не беше регистриран ефект врз висината, тежината, BMI и половата зрелост (видете дел 5.1).

Постои ограничено искуство за клиничка примена на росувастатин кај деца и адолесценти и нема податоци за долготрајните ефекти (>1 година) од терапијата врз пубертетот.

Во клиничките испитувања спроведени кај педијатриски пациенти во времетраење од 52 недели, почесто беше регистрирано зголемување на вредноста на СК >10×ULN и појава на мускулни симптоми по вежбање или зголемен физички напор споредено со пријавите од клиничките испитувања спроведени кај возрасни доброволци (видете дел 4.8).

Таблетите ROSUCARD содржат лактоза монохидрат. Пациентите со ретки херидитарни проблеми од типот на неподнесување на галактоза, Lapp-лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорбција не треба да го земаат лекот.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Циклоспорин: за време на конкомитантната терапија со циклоспорин и росувастатин, регистрирани се вредности на AUC на росувастатин за околу 7 пати повисоки од вредностите кај здрави доброволци (видете дел 4.3).

Конкомитантната терапија не влијаеше врз плазматската концентрација на циклоспорин.



Антагонисти на витамин К: како и при терапија со останатите инхибитори на HMG CoA редуктаза, почетокот на употреба или прилагодувањето на дозата на росувастатин може да резултира со зголемување на INR кај пациентите кои истовремено се на терапија со антагонисти на витамин К (на пример варфарин или други кумарински антикоагуланти).

Прекин на дозирањето или намалување на дозата на росувастатин може да доведе до пад на INR. Во ваков случај, се препорачува следење на INR.

Гемфиброзил и други агенси кои го намалуваат нивото на липиди: Конкомитантната терапија со гемфиброзил и росувастатин, резултираше со двократно зголемување на AUC и C_{max} на росувастатин (видете дел 4.4)

Податоците од студиите за интеракција не укажуваат на постоење на релевантни фармакокинетски интеракции, но може да дојде до појава на фармакодинамиски интеракции при истовремена терапија со фенофибрат.

При истовремена апликација на гемфиброзил, фенофибрат, останатите фибрати и ниацин ((аплициран во концентрација потребна за намалување на мастите (≥ 1 g/ден)) со инхибитори на HMG CoA редуктазата се зголемува ризикот од миопатија, што најверојатно се должи на ваквиот ефект на овие лекови и кога се аплицираат како монотерапија. Примената на доза од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти кои се на конкомитантна терапија со фибрати (видете дел 4.3 и 4.4). Третманот кај овие пациенти треба да почне со доза од 5 mg.

Езетимиб: Иако конкомитантната терапија со росувастатин и езетимиб не резултираше со промена на AUC и C_{max} на било кој од двата лека. Сепак, не може да се исклучи ризикот од фармакодинамичка интеракција и појава на несакани дејства (видете дел 4.4).

Протеаза инхибитори: Конкомитантната примена на инхибитори на протеаза може да резултира со сигнификантно зголемување на експозицијата на росувастатин (не е познат точниот механизам на оваа интеракција).

Ко-администрацијата на 20 mg росувастатин и комбинација од 2 инхибитори на протеаза (400 mg лопинавир/100 mg ритонавир) за време на фармакокинетичка студија спроведена кај здрави доброволци беше асоцирана со двократно и петократно зголемување на AUC (0-24) и C_{max} при "steady state" на росувастатин. Заради тоа, не се препорачува истовремена употреба на росувастатин кај пациенти со ХИВ кои се на терапија со протеаза инхибитори (видете дел 4.4).

Антациди: Истовремената примена на росувастатин со суспензија на антациди која содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше со пад на плазматската концентрација на росувастатин за околу 50%. Овој ефект беше намален со примена на антацидот 2 часа по апликацијата на росувастатин. Не е позната клиничката сигнификантност на оваа интеракција.

Еритромицин: Конкомитантната примена на росувастатин и еритромицин, резултираше со пад на AUC(0-t) за 20% и пад на C_{max} на росувастатин за 30%. Оваа интеракција може да е последица на зголемувањето на мотилитетот на цревата предизвикано од еритромицин.

Перорални контрацептиви/хормон заменска терапија (HRT): Конкомитантната примена на росувастатин и перорални контрацептивни лекови резултираше со пораст на AUC на етинил естрадиол и норгестрел за 26% и 34%, соодветно. Ова зголемување на плазматските концентрации треба да се земе во предвид при дозирањето на пероралниот контрацептив. И покрај тоа што нема податоци од фармакокинетски студии со жени кои истовремено се на терапија со росувастатин и HRT и можноста за



сличен ефект не може да биде исклучена, оваа комбинација била интензивно применувана кај жени за време на клиничките испитувања и била добро поднесена.

Други лекови: Според податоците од специфичните студии за интеракција, не се очекуваат клинички релевантни интеракции при истовремена примена со дигоксин.

Ензими на цитохром P450: Резултатите од студиите спроведени во *in vitro* и *in vivo* услови укажуваат дека росувастатин не е инхибитор ниту индуцер на изоензимите на цитохром P450. Росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Не се регистрирани клинички сигнификантни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2C6 и CYP3A4). Конкомитантната примена на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и росувастатин резултираше со зголемување на AUC на росувастатин за 28%. Оваа мала промена нема клиничка сигнификантност; заради тоа не се очекува појава на интеракција помеѓу лековите поврзана со P450 посредуваниот метаболизам.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Ако се применува за време на бременост, росувастатин може да предизвика тешки конгенитални дефекти. Росувастатин е контраиндициран за употреба за време на бременост и доене (видете дел 4.3).

Жените во репродуктивен период за време на третманот со росувастатин треба да користат соодветна контрацепција. Холестеролот и другите продукти на неговата биосинтеза се неопходни за развојот на фетусот. Заради тоа, за време на бременост, потенцијалниот ризик од примена на инхибитори на HMG CoA редуктаза го надминува бенефитот од терапијата.

Има ограничени податоци за репродуктивна токсичност од студиите спроведени кај животни (видете дел 5.3). Ако пациентката забремени за време на терапијата, треба веднаш да се прекине со употребата на инхибитори на HMG CoA редуктаза.

Испитувањата на стаорци докажале дека росувастатин се излучува во млекото. Не е познато дали росувастатин преминува во млекото на мајки кои дојат (видете дел 4.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се спроведени студии за утврдување на ефектот на росувастатин врз способноста да се управува со возило или да се ракува со машини. Според податоците за фармакодинамиските особини на лекот, ваков ефект не се очекува. Росувастатин може да доведе до појава на вртоглавица. Овој ефект треба да се земе во предвид кај пациенти кои планираат да возат или да управуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства пријавени за време на третманот со росувастатин обично се слаби и транзиторни. За време на контролираните клинички студии со примена на росувастатин, појава на несакани дејства кои резултирала со прекин на третманот е регистрирана кај помалку од 4 % од пациентите кои го примале лекот.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Во табелата подолу се наведени несаканите дејства регистрирани за време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет. Несаканите дејства се групирани според фреквенцијата на јавување и SOC класификацијата по органи и системи.

Според фреквенцијата на јавување несаканите појави се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); повремени ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци).



Табела 1. Несакани дејства регистрирани за време на клиничките студии и по пуштање на лекот во промет

| КЛАСИ НА ОРГАНИ И СИСТЕМИ | ФРЕКВЕНЦИЈА | НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА |
|--|-----------------------|--|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем | Ретко | Тромбоцитопенија |
| Нарушувања на имуниот систем | Ретко | Реакции на пречувствителност вклучително ангиоедем |
| Ендокрини нарушувања | Често | Дијабетес мелитус ¹ |
| Психијатриски нарушувања | Непозната фреквенција | Депресија |
| Нарушувања на нервниот систем | Често | Главоболка, вртоглавица |
| | Многу ретко | Полинеуропатија, губиток на памтење |
| | Непозната фреквенција | Нарушено спиење (вклучително инсомнија и кошмари) |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања | Непозната фреквенција | Кашлица, диспнеа |
| Гастроинтестинални нарушувања | Често | Констипација, наузеа, абдоминална болка |
| | Ретко | Панкреатитис |
| | Непозната фреквенција | Дијареа |
| Хепатобилијарни нарушувања | Ретко | Зголемени хепатални трансaminaзи |
| | Многу ретко | Жолтица, хепатитис |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво | Повремено | Пруритус, исип, уртикарија |
| | Непозната фреквенција | Steven-Johnson-ов синдром |
| Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво | Често | Мијалгија |
| | Ретко | Миопатија (вклучувајќи миозитис), рабдомиолиза |
| | Многу ретко | Артралгија |
| Ренални и уринарни нарушувања | Многу ретко | Хематурија |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката | Многу ретко | Гинекомастија |
| Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација | Често | Астенија |
| | Непозната фреквенција | Едеми |

¹ фреквенцијата на јавување ќе зависи од присуството/отсуството на фактори на ризик (ниво на гликоза на гладно ≥ 5.6 mmol/L, BMI >30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија).

Како и со останатите инхибитори на HMG CoA редуктаза, инциденцата на јавување на несакани дејства е дозно зависна.

Ренални ефекти

Кај пациентите третирани со високи дози на росувастатин на “dipstick” тестовите е регистрирана протеинурија (најверојатно со тубуларно потекло). Кај $<1\%$ од



пациентите кои примале росувастатин во доза од 10 mg и 20 mg регистрирани се промени во концентрацијата на протеини во урината (до присуство од ++); истиот ефект е регистриран кај околу 3% од пациентите кои примале 40 mg росувастатин. При примена на доза од 20 mg регистрирано е мало зголемување на концентрацијата на уринарни протеини (до присуство од +). Во повеќето случаи протеинуријата се намалува или спонтано се повлекува за време на третманот. Податоците од клиничките студии и од постмаркетинското искуство не укажуваат на каузална поврзаност помеѓу протеинуријата и акутна или прогресивна ренална болест.

Кај пациентите третирани со росувастатин регистрирана е и хематурија; податоците од клиничките испитувања укажуваат на ниска инциденца на јавување на хематуријата.

Ефекти врз скелетната мускулатура

Пријавени се ефекти врз скелетната мускулатура како мијалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и ретко, рабдомиолиза кај пациенти кои примале било која доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза >20 mg.

Кај пациентите на терапија со росувастатин регистрирано е дозно зависно зголемување на нивото на СК кое во повеќето случаи е слабо, асимптоматско и транзиторно. Ако нивото на СК се зголеми над $5 \times \text{ULN}$ третманот со росувастатин треба да се прекине (видете дел 4.4).

Хепатални ефекти

Како и при примена на останатите HMG CoA редуктаза инхибитори, кај мал дел од пациентите на терапија со росувастатин е регистрирано дозно зависно зголемување на нивото на трансaminaзите. Оваа промена е слаба, асимптоматска и транзиторна во поголем број од случаите.

Кај пациентите кои примале доза од 40 mg беше регистрирана повисока фреквенција на јавување на рабдомиолиза, сериозни ренални ефекти и сериозни хепатални ефекти (најчесто зголемени хепатални трансaminaзи).

При терапија со некои статини беа пријавени следните несакани дејства:

- Сексуална дисфункција
- Исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест (посебно кај пациентите на долготрајна терапија)(видете дел 4.4)
- Оштетувања на тетивите во некои случаи асоцирани и со руптира на тетива

Педијатриски пациенти

Во клиничките испитувања спроведени кај деца и адолесценти во времетраење од 52 недели, почесто беше регистрирано зголемување на вредноста на СК $>10 \times \text{ULN}$ и појава на мускулни симптоми после вежбање/или зголемена физичка активност споредено со пријавите од клиничките испитувања спроведени кај возрасни доброволци (видете дел 4.4). Останатиот дел од безбедносниот профил на росувастатин е сличен кај педијатриската и возрасната популација на пациенти.

4.9 Предозирање

Нема специфична терапија во случај на предозирање со росувастатин. Во случај на предозирање пациентот треба да прима симптоматска и супортивна терапија. Хепаталната функција и нивото на СК треба да се следат.

Хемодијализата не помага во случај на предозирање со росувастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: инхибитори на HMG CoA редуктаза.



АТС код: С10А 107

Механизам на дејство:

Росувастатин е селективен и компетитивен инхибитор на HMG CoA редуктаза, ензим кој го конвертира 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А до мевалонат (прекурсор на холестерол). Примарно место на делување на росувастатин е хепарот, кој е главен орган за намалување на нивото на холестерол.

Росувастатин го зголемува бројот на хепаталните рецептори за LDL на површината на хепатоцитите, со што се зголемува превземањето и метаболизмот на LDL, а ја намалува хепаталната синтеза на VLDL, редуцирајќи го на тој начин вкупниот број на LDL и VLDL честички.

Фармакодинамиски ефекти

Росувастатин го намалува нивото на LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите, а го зголемува нивото на HDL-холестеролот. Росувастатин исто така го намалува ApoB, по HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, а го зголемува ApoA-I (видете Табела 1). Росувастатин го намалува LDL-C/HDL, тоталниот C/HDL-C и не HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA I односот.

Табела 1: Одговор на дозирањето со росувастатин кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена средна процентуална промена во однос на почетната вредност)

| Доза | N | LDL-C | Тотален C | HDL-C | TG | не-HDL-C | ApoB | ApoA-I |
|---------|----|-------|-----------|-------|-----|----------|------|--------|
| Плацебо | 13 | -7 | -5 | 3 | -3 | -7 | -3 | 0 |
| 5 | 17 | -45 | -33 | 13 | -35 | -44 | -38 | 4 |
| 10 | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 | 17 | -55 | -40 | 8 | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Терапевтски ефект е регистриран 1 недела по почеток на терапијата, а 90% од максималниот терапевтски ефект се постигнуваат за 2 недели. Максимален одговор на третманот обично се постигнува по 4 недели терапија и се одржува некое време после тоа.

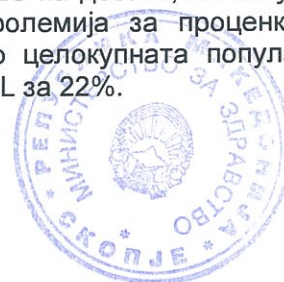
Клиничка ефикасност

Росувастатин покажува ефикасност при употреба кај возрасни пациенти со хиперхолестеролемија, со или без хипертриглицеридемија, без разлика на расата, полот или возраста на пациентот како и кај посебните групи на пациенти (како на пример пациенти со дијабетес или со фамилијарна хиперхолестеролемија).

Податоците од студија од фаза III укажуваат дека росувастатин покажа ефикасност кај пациентите со тип IIa и IIb хиперхолестеролемија (средна почетна вредност на LDL-C околу 4.8 mmol/L) според стандардите на Европското Здружение за Атеросклероза (EAC; 1998); околу 80% од пациентите од студијата кои примаа по 10 mg ги достигнаа целите на EAC во однос на нивото на LDL-C <3 mmol/L.

Во голема студија на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија им беше аплициран росувастатин во доза од 20 mg - 80 mg со форсирано титрирање на дозата. Сите дози од лекот беа ефикасни во однос на липидните параметри и одредените цели на третманот. По прилагодување на дозата до дневна доза од 40 mg (по 12 недели терапија), беше регистрирано намалување на нивото на LDL-C за 53%. Околу 33% од пациентите од студијата ја достигнаа препорачаната вредност на EAC за нивото на (LDL-C <3 mmol/L).

Беше спроведена отворена студија, со форсирано титрирање на дозата, со вклучени 42 пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија за проценка на ефектот на росувастатин во доза од 20 mg - 40 mg. Во целокупната популација вклучена во студијата беше регистрирано намалување на LDL за 22%.



Во клинички испитувања со ограничен број на пациенти беше докажано дека росувастатин има адитивен ефект врз намалување на нивото на триглицериди при ко-администрација со фенофибрат и врз зголемување на нивото на HDL при ко-администрација со ниацин (видете дел 4.4).

Во мултицентрична, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (METEOR) 984 пациенти на возраст од 45-70 години со низок ризик за коронарна срцева болест (дефинирана како ризик според Фрамингам <10% во период од 10 години), со средна концентрација на LDL-C од 4.0 mmol/L (154.5 mg/dL) но со субклиничка атеросклероза (одредена според задебелувањето на интимата на каротидите—"carotid intima media thickness"-СІМТ) беа рандомизирани да примаат 40 mg росувастатин, еднаш на ден или плацебо во временски период од 2 години. Росувастатин споредено со плацебо сигнификантно ја забави прогресијата на атерсклеротскиот процес, за -0.0145 mm/година, мерено според СІМТ на 12 места на каротидната артерија (CI 95% - 0.0196,-0.0093;p<0.0001). Промената во однос на почетната вредност изнесуваше - 0.0014 mm/година (-0.12%/година/не сигнификантно) кај росувастатин групата споредено со прогресија од +0.0131 mm/година (1.12%/година/p<0.0001) во плацебо групата. Сеуште не е утврдена директна поврзаност помеѓу намалувањето на СІМТ и редукцијата на ризикот од кардиоваскуларна болест. Во METEOR студијата беа вклучени пациенти со низок ризик за коронарна срцева болест кои не се целна популациона група за примена на росувастатин 40 mg. Оваа доза треба да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија, со висок кардиоваскуларен ризик (видете дел 4.2).

Со цел да се оправда примената на статини како примарна превенција беше спроведена интервенциска студија (JUPITER) за проценка на ефектот на росувастатин врз појавата на големи атеросклеротски кардиоваскуларни ефекти кај 17 802 мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Учесниците во студијата беа рандомизирани да примаат плацебо (n=8901) или росувастатин 20 mg, еднаш на ден (n=8901) во времетраење од 2 години.

Во росувастатин групата споредено со плацебо групата беше регистрирана редукција на концентрацијата на LDL холестерол за 45% (p<0.001).

Податоците од анализите на високо ризичната подгрупа на пациенти со почетна вредност на ризик според Фрамингам >20% (1558 пациенти) укажуваат на сигнификантна редукција на крајните параметри на студијата (смрт од кардиоваскуларно потекло, мозочен удар и миокардијален инфаркт; p=0.028) во росувастатин групата споредено со групата која примала плацебо. Апсолутната редукција на ризикот изразена како стапка на 1000 пациенти беше 8.8 на годишно ниво.

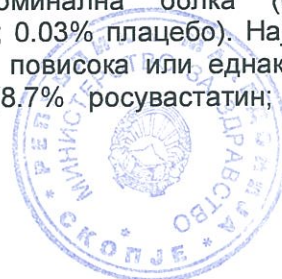
Не беше регистрирана промена во севкупната смртност кај овие високо ризични групи (p=0.193).

Податоците од анализите на високоризичната подгрупа на пациенти (вкупно 9302 пациенти) со почетен ризик SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирани за да се вклучени и пациенти постари од 65 години) укажуваат на сигнификантна редукција на крајните параметри на студијата (смрт од кардиоваскуларно потекло, мозочен удар и миокардијален инфаркт; p=0.0003) во росувастатин групата споредено со групата која примала плацебо. Апсолутната редукција на ризикот изразена како стапка на 1000 пациенти беше 5.1 на годишно ниво.

Не беше регистрирана промена во севкупната смртност кај овие високо ризични групи (p=0.076).

Употребата на лекот во JUPITER студијата, заради појава на несакани дејства ја прекинаа 6.6% од пациентите од росувастатин групата и 6.2% од пациентите од плацебо групата.

Најчесто пријавени несакани дејства кои беа причина за прекин на третманот беа: мијалгија (0.3% росувастатин; 0.2% плацебо), абдоминална болка (0.03% росувастатин; 0.02% плацебо) и исип (0.02% росувастатин; 0.03% плацебо). Најчесто пријавени несакани ефекти, со фреквенција на јавување повисока или еднаква во однос на плацебо групата беа: уринарни инфекции (8.7% росувастатин; 8.6%



плацебо), назофарингитис (7.6% росувастатин; 7.2% плацебо), болка во грбот (7.6% росувастатин; 6.9% плацебо) и мијалгија (7.6% росувастатин; 6.6% плацебо).

Педијатриски пациенти

Беше спроведена двојно слепа, рандомизирана, мултицентрична, плацебо контролирана, 12 неделна студија (n=176; 97 момчиња, 79 девојчиња) проследена со отворена 40 неделна студија со прилагодување на дозата на росувастатин (n=173; 96 момчиња, 77 девојчиња). Вклучените пациенти, на возраст од 10-17 години (Танеров стадиум II-V, девојчиња кои се најмалку 1 година по менарха), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија беа рандомизирани да примаат дневна доза на росувастатин од 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо во период од 12 недели по кој сите примаа росувастатин во временски период од 40 недели. Околу 30% од пациентите вклучени во студијата беа на возраст 10-13 години и околу 17%, 18%, 40% и 25% беа Танеров стадиум II, III, IV и V, соодветно. Со употребата на дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg росувастатин беше регистрирана редукција на LDL-C за 38.3%, 44.6% и 50.0%, соодветно, споредено со 0.7% во плацебо групата.

На крајот од 40 неделното прилагодување на дозата до максимална доза од 20 mg, еднаш на ден, кај 70 од 173 пациенти (40.5%) беше постигната целната концентрација на LDL-C од <2.8 mmol/L.

По истекот на 52 недели терапија за време на студијата не беше регистриран ефект врз висината, BMI или половата зрелост (видете дел 4.4). Постои ограничено искуство за клиничка примена на росувастатин кај деца и адолесценти и нема податоци за долготрајните ефекти (>1 година) од терапијата врз пубертетот.

Оваа студија не беше прикладна за споредба на појавата на ретки несакани ефекти од лекот.

5.2 Фармакокинетика

Абсорпција

По перорална апликација максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 5 часа. Апсолутната биорасположивост е околу 20%.

Дистрибуција

Росувастатин екстензивно се концентрира во хепарот кој е примарно место за синтеза на холестерол и клиренс на LDL-C. Волуменот на дистрибуција на росувастатин е околу 134 L.

Околу 99% од лекот е врзан за хуманите плазматски протеини (претежно за албуминот).

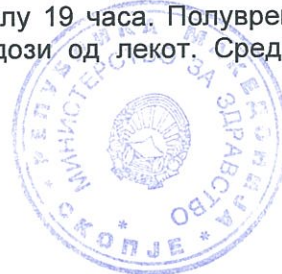
Метаболизам

Росувастатин ограничено се метаболизира (околу 10% од лекот). Податоците од *in vitro* студиите со употреба на хумани хепатоцити укажуваат дека росувастатин е слаб супстрат за ензимите на цитохром P450. Главниот ензим на цитохром P450 вклучен во испитувањето беше CYP 2C9 со помала опфатеност на 2C19, 3A4 и 2D6. Главни докажани метаболити беа N-десметил и лактонски метаболити. N-десметил има за околу 50% помала активност од росувастатин, додека пак лактонската форма е клинички неактивна.

Над 90% од инхибицијата на активноста на HMGCoA редуктазата се должи на ефектот на росувастатин.

Елиминација

Околу 90% од аплицираната доза на росувастатин се елиминира непроменета преку фецесот (ресорбирана и нересорбираната супстанција). Преостанатиот дел од лекот се екскретира во урината, при што околу 5% се елиминираат во непроменета форма. Полувремето на елиминација на росувастатин изнесува околу 19 часа. Полувремето на елиминација не се менува при апликација на високи дози од лекот. Средниот



плазматски клиренс е околу 50 L/час (коэффициент на варијација-21.7%). Како и со останатите инхибитори на HMGCoA редуктаза, хепаталното превземање на росувастатин се одвива преку мембранскиот транспортен протеин OATP-C. Овој транспортер има значајна улога во хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност: системската експозиција на росувастатин расте со зголемување на дозата од лекот. Не се регистрирани промени во фармакокинетските параметри при апликација на мултипли дневни дози на росувастатин.

Посебни популациони групи:

Возраст и пол: кај возрасните пациенти не се регистрирани клинички сигнификантни ефекти на возраста и полот врз фармакокинетиката на росувастатин. Фармакокинетиката на росувастатин кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија беше слична со фармакокинетиката кај возрасни доброволци (видете дел Педијатриски пациенти).

Раса: податоците од студиите за фармакокинетика укажуваат на двократно зголемување на средниот AUC и C_{max} кај Азијати (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Кореанци) споредено со припадниците на белата раса. Кај Индијанците е регистрирано зголемување на средниот AUC и C_{max} околу 1.3 пати. Не се утврдени разлики во фармакокинетските параметри помеѓу припадниците на белата и на црната раса.

Ренална инсуфициенција: во студија која опфати пациенти со различен степен на ренално оштетување, кај пациентите со слабо до умерено ренално оштетување не беше регистрирано влијание врз плазматската концентрација на росувастатин или на N-десметил метаболитот. Кај пациентите со тешко ренално оштетување (CrCL <30 ml/мин) беше регистрирано трократно и деветократно зголемување на плазматските концентрации на росувастатин и на N-десметил метаболитот, соодветно, споредено со здрави доброволци. Концентрацијата на росувастатин при "steady state" кај пациенти на хемодијализа е за 50% повисока во однос на здрави доброволци.

Хепатална инсуфициенција: во студија која опфати пациенти со различен степен на хепатално оштетување, кај пациентите со Child-Pugh резултат ≤ 7 не беше регистрирано зголемување во системската изложеност на росувастатин. Кај 2 пациенти со Child-Pugh резултат од 8 и 9 беше регистрирано зголемување во системската изложеност на лекот за најмалку 2 пати споредено со пациентите со помал Child-Pugh резултат.

Нема искуство за примена на лекот кај пациенти со Child-Pugh резултат ≥9.

Педијатриска популација: не се целосно одредени фармакокинетските параметри на росувастатин кај педијатриски пациенти на возраст од 10-17 години, со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Податоците од мала фармакокинетска студија со росувастатин со вклучени 18 доброволци (претставени се табеларно) укажуваат дека изложеноста на лекот кај педијатриски пациенти е слична со експозицијата кај возрасни пациенти. Резултатите укажуваат на отсуство на големи девијации поврзани со применетата доза.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста и сигурноста на лекот

Претклиничките податоци за безбедност од студиите за генотоксичност и канцерогеност не укажуваат на штетно дејство на лекот. Не беа изведени посебни тестови за испитување на ефектот на росувастатин врз hERG. Несакани дејства кои не беа регистрирани за време на клиничките студии, но беа пријавени кај животни при изложување на дози слични на терапевтските дози кај луѓе се:

Во студиите за токсичност при повеќекратна употреба беа регистрирани хистопатолошки промени на црниот дроб кај глвци и стаорци најверојатно асоцирани



со фармаколошкиот ефект на росувастатин. Несакани дејства врз мочниот меур но со помал интензитет беа регистрирани кај кучиња но не и кај мајмуни. Исто така при давање на високи дози од лекот кај мајмуни и кучиња беше регистрирана тестикуларна токсичност. Во студиите за репродуктивна токсичност, при системска изложеност на стаорци за неколу пати повисока од системската експозиција при примена на терапевтски дози беше регистрирана намалена големина, тежина и намалено преживување на младенчињата,

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натриум
Безводна колоидна силика
Магнезиум стеарат

Обвивка

Хипромелоза (2910/5)
Макрогол 6000
Титаниум диоксид (E171)
Талк
Црвен железно оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура под 25 °C во оригиналното пакување заштитен од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување (OPA/Al/PVC/Al) во кутија која содржи: 30 филм-обложени таблети.

7.6 Упатство за употреба

Не се потребни специјални препораки. Неупотребената количина на лекот да се уништи согласно важечките локални прописи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител:
Zentiva k.s.
Prague, Czech Republic



Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

САНОФИ-АВЕНТИС МАКЕДОНИЈА доел, Ленинова бр.5, 1000, Скопје, Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ROSUCARD филм-обложени таблети од 10 mg

ROSUCARD филм-обложени таблети од 20 mg

ROSUCARD филм-обложени таблети од 40 mg

9. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември 2013

Детални податоци за овој производ се достапни на веб страната на Европската Агенција за лекови (European Medicines Agency-EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

