

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rosuvastatin Genericon 10 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin Genericon 20 mg filmom obložene tablete
Rosuvastatin Genericon 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rosuvastatin Genericon 10 mg filmom obložene tablete: Svaka tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).
Rosuvastatin Genericon 20 mg filmom obložene tablete: Svaka tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).
Rosuvastatin Genericon 40 mg filmom obložene tablete: Svaka tableta sadrži 40 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatinkalcija).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka tableta od 10 mg sadrži 83,144 mg laktoze hidrata.
Svaka tableta od 20 mg sadrži 166,288 mg laktoze hidrata.
Svaka tableta od 40 mg sadrži 332,576 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Rosuvastatin Genericon 10 mg filmom obložene tablete: Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 7,1 mm i s oznakom "10" utisnutom s jedne strane i urezom s druge strane.

Rosuvastatin Genericon 20 mg filmom obložene tablete: Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera 9,1 mm i s oznakom "20" utisnutom s jedne strane i urezom s druge strane.

Rosuvastatin Genericon 40 mg filmom obložene tablete: Bijele ili gotovo bijele, duguljaste, 16,6 mm x 6,6 mm bikonveksne filmom obložene tablete s urezom s jedne strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hiperkolesterolemije

Primarna hiperkolesterolemija (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 ili više godina, kao dodatak dijeti, kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere (primjerice vježbanje, smanjenje tjelesne težine) nije zadovoljavajući.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija, kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili više, kao dodatak dijete i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. LDL afereza) ili u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visoki rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja, bolesnik mora provoditi standardnu dijetu za snižavanje kolesterola i ona se mora nastaviti tijekom liječenja. Dozu treba individualizirati u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

Rosuvastatin Genericon se može uzimati u bilo koje doba dana, neovisno o obroku.

Nisu sve preporučene doze moguće s ovim lijekom, međutim, drugi lijekovi s jačinom nižom od 10 mg su također dostupni.

Liječenje hiperkolesterolemije

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg ili 10 mg i uzima se peroralno jednom dnevno u bolesnika koji nisu uzimali statine, kao i u onih koji su prije prijelaza na Rosuvastatin Genericon uzimali neki drugi inhibitor HMG-CoA reduktaze. Izbor početne doze je individualan i ovisi o vrijednosti kolesterola u krvi, drugim kardiovaskularnim rizicima kao i o potencijalnom riziku za razvoj nuspojava (vidjeti nastavak teksta). Povećanje doze može se provesti nakon 4 tjedna, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1). Uzimajući u obzir povećani broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8), titriranje doze do maksimalne doze od 40 mg može se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (osobito u onih s obiteljskom hiperkolesterolemijom), koji s dozom od 20 mg ne mogu dostići terapijski cilj i koji će se rutinski pratiti (vidjeti dio 4.4). Kad se počinje primjenjivati doza od 40 mg, preporučuje se specijalistički nadzor.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje, primjenjivana je dnevna doza od 20 mg (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Primjenu lijeka u djece smiju provoditi samo liječnici specijalisti.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (Tanner stadij < II-V)

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Uobičajena početna doza u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 5 mg dnevno.

- U djece dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi od 5-10 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi od 5-20 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena maksimalna doza u djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 20 mg jedanput dnevno.

Ovisno o dobi, težini i prethodnom uzimanju statina, preporuča se početna doza od 5 do 10 mg jedanput dnevno. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jedanput dnevno treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno. Tablete od 40 mg nisu prikladne za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Stoga se Rosuvastatin Genericon ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

Stariji bolesnici

Bolesnicima iznad 70 godina preporučuje se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u odnosu na godine.

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blago do umjereno narušenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) preporučuje se početna doza od 5 mg. Doza od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjereno narušenom funkcijom bubrega. Primjena Rosuvastatin Genericon u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s narušenom funkcijom jetre

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje po Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2). U tih se bolesnika mora razmotriti procjena bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova po Child-Pughovoj klasifikaciji. Rosuvastatin Genericon je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Etnička pripadnost

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza iznosi 5 mg. Doza od 40 mg je kontraindicirana u ovih bolesnika.

Genski polimorfizam

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Rosuvastatin Genericon.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju, preporučuje se početna doza od 5 mg (vidjeti dio 4.4).

U nekih od tih bolesnika je kontraindicirana primjena doze od 40 mg (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja Rosuvastatin Genericonom. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Rosuvastatin Genericonom neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Rosuvastatin Genericonu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Rosuvastatin Genericon je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na rosuvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza ili bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti
- u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- u bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istodobno primaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste primjerene kontraceptivne mjere.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Navedeni čimbenici uključuju:

- umjereno narušenu funkciju bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min)
- hipotireozu
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratom
- zloupotrebu alkohola
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi
- Azijate
- istovremenu primjenu fibrata.

(Vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularnog porijekla, primijećena u bolesnika koji su primali velike doze rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih događaja nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Tijekom rutinskoga praćenja bolesnika koji uzimaju dozu od 40 mg treba razmotriti i procjenu funkcije bubrega.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, primjerice mialgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su u bolesnika koji su primali bilo koju dozu rosuvastatina, ali osobito dozu veću od 20 mg.

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri upotrebi ezetimiba u kombinaciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Pri tome se ne može isključiti farmakodinamička interakcija (vidjeti dio 4.5), te je stoga potreban oprez pri istodobnoj primjeni tih lijekova i ezetimiba.

Kao i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

Određivanje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornoga vježbanja ili kad postoji bilo kakav prihvatljivi alternativni uzrok povećanju kreatin kinaze koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane kod prvog određivanja (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), testiranje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Rosuvastatin, kao i ostale inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Navedeni čimbenici uključuju:

- narušenu funkciju bubrega
- hipotireozu
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodnu povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zloupotrebu alkohola
- dob višu od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremenu primjenu fibrata.

U tih se bolesnika rizik liječenja mora razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, poglavito kad su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza. Liječenje treba prekinuti ako su vrijednosti kreatin kinaze značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (čak i onda kad je vrijednost kreatin kinaze povišena 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti). Ako se simptomi povuku, a vrijednosti kreatin kinaze vrate na normalu, tada treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižim dozama, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti kreatin kinaze kod asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko su prijavljena izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

Miastenija

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Rosuvastatin Genericon potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primijećena je u bolesnika koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila se stoga ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina s fibratima ili niacinom treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 40 mg i fibrata (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Rosuvastatin se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline niti unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. Kod bolesnika kod kojih se primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, primjenu statina treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke fatalne slučajeve) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju da se pojave simptomi mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti.

Statini se mogu ponovno početi primjenjivati 7 dana nakon zadnje primijenjene doze fusidatne kiseline.

U iznimnim slučajevima, kada je potrebna produljena primjena fusidatne kiseline, primjerice kod teških infekcija, potrebu istovremene primjene rosuvastatina i fusidatne kiseline treba razmatrati za svaki pojedini slučaj i pod strogim medicinskim nadzorom.

Rosuvastatin Genericon ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirane konvulzije).

Učinci na jetrenu funkciju

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, Rosuvastatin Genericon s oprezom moraju uzimati bolesnici koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju u anamnezi oboljenje jetre.

Preporučuje se prije početka terapije i 3 mjeseca nakon toga, učiniti pretrage jetrene funkcije. Rosuvastatin Genericon se mora prestati uzimati ili se doza mora smanjiti kad su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća pri primjeni doze od 40 mg.

Bolesnici sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom trebaju liječiti osnovnu bolest prije početka terapije Rosuvastatin Genericonom.

Etnička pripadnost

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Opažena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonavinom. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom rosuvastatina u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze Rosuvastatin Genericon u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna

primjena s određenim inhibitorima proteaze, osim ako doza Rosuvastatin Genericonna nije prilagođena (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima tijekom liječenja nekim statinima, posebice za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Bolest može biti karakterizirana dispnejom, neproduktivnim kašljem i pogoršanjem općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ukoliko se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U ispitivanju JUPITER je učestalost prijave dijabetesa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje Rosuvastatin Genericonom treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene Rosuvastatin Genericonna bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje Rosuvastatin Genericonom u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na razdoblje od dvije godine. Nakon dvije godine liječenja tijekom ispitivanja, nisu primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja CK >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih ispitivanja u odraslih (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Rosuvastatin Genericon sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina

Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena Rosuvastatin Genericon s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti AUC rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih primijećenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1). Rosuvastatin Genericon je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze

Iako je točan mehanizam interakcije nepoznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati raspoloživost rosuvastatina (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja $C_{\max}$ rosuvastatina. Istodobna primjena Rosuvastatin Genericon i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze Rosuvastatin Genericon na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5 Tablica 1).

Gemfibrozil i ostali lijekovi za snižavanje lipida

Istodobno uzimanje rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem $C_{\max}$ i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4).

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i niacin (nikotinska kiselina) u dozama koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 ili više g/dan,) povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju kao monoterapija. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozi 40 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju s 5 mg rosuvastatina.

Ezetimib

Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je za 1,2 puta AUC rosuvastatina u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između rosuvastatina i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Antacidi

Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultirala je smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50%. Taj je utjecaj bio ublažen kad se antacid uzimao 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička važnost te interakcije do sada se nije ispitivala.

Eritromicin

Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina rezultirala je 20%-tnim smanjivanjem AUC i 30%-tnim smanjivanjem $C_{\max}$ rosuvastatina. Ovu interakciju vjerojatno uzrokuje povećanje motiliteta crijeva koje izaziva eritromicin.

Enzimi citokroma P450

Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor niti induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slabi supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitora CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor:

Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. U nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rabdomiolize. Preporučeno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kreatin fosfokinaze tijekom istodobne primjene tikagrelora i rosuvastatina.

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1)

Kada se Rosuvastatin Genericon mora primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, mora se prilagoditi doza Rosuvastatin Genericon. Započinje se s dozom rosuvastatina od 5 mg jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu Rosuvastatin Genericon treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze Rosuvastatin Genericon od 40 mg kada se uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg Rosuvastatin Genericon s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg Rosuvastatin Genericon s kombinacijom ritonavir/atazanavir (povećanje od 3,1 puta).

Za lijekove koji uzrokuju povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od 2 puta nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez u slučaju povećanja doze Rosuvastatin Genericon iznad 20 mg.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Povećanje AUC-a rosuvastatina od 2 ili više od 2 puta

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg - 100 mg - 100 mg) + Voksilaprevir (100 mg) OD 15 dana	10 mg jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg jedna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 dana	10 mg, jedna doza	2,8-puta ↑
Velpatasvir 100 mg jedanput dnevno	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jedanput dnevno/ dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	5 mg OD, 7 dana	2,2-puta ↑

Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1-puta ↑
Kapmatinib 400 mg BID	10 mg, jedna doza	2,1-puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, potom 75 mg u 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Fostamatinib 100 mg BID	20 mg, jedna doza	2-puta ↑
Febuksostat 120 mg OD	10 mg, jedna doza	1,9-puta ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑

Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	** 1,4 puta ↑
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	** 1,2 puta ↑

Sniženje izloženosti rosuvastatinu (AUC)

Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju	Režim doziranja rosuvastatina	Promjena AUC-a rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	20 % ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47 % ↓

* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno.

Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu rosuvastatina samog. Porast je prikazan kao "↑", sniženje kao "↓".

** Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer.

AUC = područje ispod krivulje; OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Sljedeći lijekovi/kombinacije lijekova nisu imali klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu pri istodobnoj primjeni:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg, TID, 7 dana; Flukonazol 200 mg, OD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, BID, 8 dana; Ketokonazol 200 mg, BID, 7 dana; Rifampin 450 mg, OD, 7 dana; Silimarin 140 mg, TID, 5 dana.

Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Antagonisti vitamina K

Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje rosuvastatinom prema većim dozama u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem INR-a (International Normalised Ratio). Prekid uzimanja ili smanjivanje doze rosuvastatina može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je primjereno praćenje INR-a.

Peroralni kontraceptivi i hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Istovremena primjena rosuvastatina i nekog peroralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC etinil estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. To povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza peroralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za bolesnice koje su istodobno uzimale rosuvastatin i hormonsko nadomjesno liječenje, pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima žene su ekstenzivno uzimale kombinaciju i dobro su je podnosile.

Ostali lijekovi

Digoksin

Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Fusidatna kiselina

Ispitivanja interakcija s rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena. Rizik od miopatije uključujući rabdomiolizu može biti povećan istovremenom primjenom sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ovih interakcija (farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih, ili oboje) nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke fatalne) kod bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, primjenu Rosuvastatin Genericon treba prekinuti za sve vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Rosuvastatin Genericon je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Trudnoća

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti primjerenu kontracepciju.

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola ključni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze ima u trudnoći veću težinu od prednosti koje bi donijelo liječenje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničene pokazatelje reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje odmah treba prekinuti.

Dojenje

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, na temelju farmakodinamičkih svojstava, malo je vjerojatno da bi rosuvastatin mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem, treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

4.8. Nuspojave

Nuspojave primijećene s rosuvastatinom su u pravilu bile blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika koji su primali rosuvastatin povuklo se iz istraživanja zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj je tablici prikazan profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja i organskim sustavima.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Tablica 2: Nuspojave na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	dijabetes mellitus ¹				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica			polineuropatija, gubitak pamćenja	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more), miastenija gravis
<i>Poremećaji oka</i>					okularna miastenija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>					kašalj, dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		dijareja
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		pruritus, osip, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom, Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-</i>	mialgija		miopatija	artralgija	poremećaji

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			(uključujući miozitis), rabdomioliza, sindrom sličan lupusu, ruptura mišića		tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom, imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				ginekomastija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija				edem

¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u povijesti bolesti).

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

Učinci na bubrežnu funkciju

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularnog porijekla, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od "negativnog" ili "u tragovima" do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u $<1\%$ bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg te u približno 3% bolesnika koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od "negativnog" ili "u tragovima" do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija slabi

ili nestaje spontano tijekom liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika liječenih rosuvastatinom i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrega, prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a poglavito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Kad se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, uzimanje lijeka treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na jetru

Kao i slučaju svih ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju pojedinim statinima

- Poremećaji seksualne funkcije

- Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (uglavnom povišenje jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

Pedijatrijska populacija

Povećanja kreatin kinaze >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti češće su primijećena u kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna nego kod odraslih (vidjeti dio 4.4). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori HMG-CoA reduktaze
ATK oznaka: C10A A07

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima ograničene brzine koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, preteču kolesterola. Rosuvastatin primarno djeluje u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a i inhibirajući sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL-kolesterol, ukupni kolesterol i trigliceride te povećava HDL-kolesterol. Također smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (vidjeti Tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL-C/HDL-C, ukupni C/HDL-C i omjere ne-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3: Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)

Doza	N	LDL-C	Ukupni-C	HDL-C	TG	ne-HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka liječenja, a 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalni odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin pokazuje djelotvornost u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, sa ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na etničku pripadnost, spol ili dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika poput bolesnika sa šećernom bolesti ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Iz udruženih podataka faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL-C oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (European Atherosclerosis Society - EAS, 1998. godine). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U velikom ispitivanju na 435 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primijenjen je rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titriranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL-C se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razinu LDL-C (manje od 3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U otvorenom kliničkom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih bolesnika) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL-C iznosilo 22%.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL-C u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko-slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framinghamskoj studiji <10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL kolesterola od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija), primali su ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne debljine intime medije karotidnih arterija, mjereno na 12 mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo, i to za -0,0145 mm/godini (95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$). Promjene u odnosu na početne vrijednosti bile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznačajno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12%/godini; $p < 0,0001$) za placebo. Još uvijek nije utvrđena direktna veza između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR studiju imali su nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg. Dozu od 40 mg treba

propisati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (eng. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom u 17 802 muškaraca (≥ 50 godina) i žena (≥ 60 godina).

Sudionici ispitivanja su randomizirani u skupinu koja je primala placebo ($n = 8901$) ili u skupinu koja je primala rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno ($n = 8901$) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL kolesterola je bila snižena za 45% ($p < 0,001$) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sustavu za procjenu kardiovaskularnog rizika $> 20\%$ (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesnika-godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,193$). U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesnika-godina iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini ($p = 0,076$).

U ispitivanju JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mialgija (0,3% rosuvastatin skupina, 0,2% placebo skupina), abdominalna bol (0,03% rosuvastatin skupina, 0,02% placebo skupina) i osip (0,02% rosuvastatin skupina, 0,03% placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin skupina, 8,6% placebo skupina), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin skupina, 7,2% placebo skupina), bol u leđima (7,6% rosuvastatin skupina, 6,9% placebo skupina) i mialgija (7,6% rosuvastatin skupina, 6,6% placebo skupina).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom-kontroliranom 12-tjednom kliničkom ispitivanju ($n = 176$, 97 dječaka i 79 djevojčica) nakon kojeg je slijedila 40-tjedna ($n = 173$; 96 dječaka i 77 djevojčica), otvorena faza titracije doze rosuvastatina, bolesnici starosti 10-17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prve mjesečnice) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan tijekom 12 tjedana, a nakon toga su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno u trajanju od 40 tjedana. Na početku ispitivanja, približno 30% bolesnika je bilo u dobi između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u usporedbi s 0,7% kod placeba.

Na kraju 40-tjedne, otvorene titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL kolesterola koja je niža od 2,8 mmol/L.

Nakon 52 tjedna liječenja tijekom ispitivanja, nisu otkriveni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.). Ovo ispitivanje (n = 176) nije bilo pogodno za usporedbu rijetkih štetnih događaja.

Rosuvastatin je ispitivan i u 2-godišnjem otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti, u kojem je sudjelovalo 198 djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Tanner stadij < II-V). Početna doza za sve bolesnike bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosilo je: -43% u dobnoj skupini od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnoj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnoj skupini od 14 do <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dl, 24. mjesec: 153 mg/dl).

Primjenom rosuvastatina u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg postignute su i statistički značajne srednje promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL-C, TC, ne-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, ne-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Sve su te promjene ukazivale na poboljšanje lipidnih odgovora te su se održale tijekom 2 godine.

Nakon 24 mjeseca liječenja nisu primijećeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ni spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.).

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukriženog dizajna (engl. *cross-over*) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u usporedbi s placebom, u 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu dijetalnu fazu u trajanju od 4 tjedna, tijekom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukriženu fazu koja se sastojala od 6-tjednog perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili kojeg je slijedio 6-tjedni period liječenja placebom, te fazu održavanja u trajanju od 12 tjedana tijekom koje su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Statistički značajna ($p=0,005$) redukcija razine LDL kolesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) opažena je nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Opažene su statistički značajne redukcije ukupnog kolesterola (20,1%, $p=0,003$), ne-HDL kolesterola (22,9%, $p=0,003$), i ApoB-a (17,1%, $p=0,024$).

Također su opažene redukcije TG-a, LDL kolesterola/HDL kolesterola, ukupnog kolesterola/HDL kolesterola, ne-HDL kolesterola/HDL kolesterola, te ApoB/ApoA-1 nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u usporedbi s placebom. Redukcija LDL kolesterola nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je slijedio nakon 6 tjedana liječenja placebom, održana je i tijekom 12 tjedana kontinuiranog liječenja. Jedan bolesnik je imao dodatnu redukciju LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%) nakon 6 tjedana liječenja dozom od 40 mg nakon povećanja titracijom.

Tijekom produljenog otvorenog liječenja u 9 bolesnika koji su uzimali 20 mg rosuvastatina do 90 tjedana, redukcija LDL kolesterola je održana u rasponu od -12,1% do -21,3%.

U sedmero bolesnika dječje i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, postotak redukcije LDL kolesterola (21,0%), ukupnog kolesterola (19,2%) i ne-HDL kolesterola (21,0%) nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bio je konzistentan s onim opaženim u gore spomenutom ispitivanju u djece i adolescenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i primarne kombinirane (miješane) dislipidemije te prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina vezuje se za bjelancevine u plazmi, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (otprilike 10%). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450.

CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se laktan smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se u urinu nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvijek eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens plazme otprilike iznosi 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik važan je u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemna izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne skupine bolesnika

Dob i spol

Kod odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Čini se da je izloženost u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom slična ili niža od one u odraslih bolesnika s dislipidemijom (vidjeti dio "Pedijatrijska populacija" u tekstu niže).

Etnička pripadnost

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (AUC) i maksimalne koncentracije (C_{max}) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci,

Vijetnamci i Korejci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Insuficijencija bubrega

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (kreatinin klirens manji od 30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Insuficijencija jetre

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Međutim, dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemne izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

Genski polimorfizam

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza Rosuvastatin Genericon.

Pedijatrijska populacija

Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili 6-17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom 2-godišnjeg razdoblja.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reprodukativna toksičnost je bila očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemskoj izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza hidrat

Celuloza, mikrokristalična (E460)
Natrijev citrat dihidrat (E331)
Krospovidon, vrsta B
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
Magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete

Opadry II White 33G28523, sastav:

Hipromeloza 2910 (6 cP) (E464)
Laktoza hidrat
Makrogol 3350
Triacetin (E1518)
Titanijev dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Al//OPA/Al/PVC blisteri u kutijama sa 7, 10, 14, 20, 21, 30, 35, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rosuvastatin Genericon 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-178549823
Rosuvastatin Genericon 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-752876172
Rosuvastatin Genericon 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-613117534

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenoga 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. listopada 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

1. srpnja 2025.