

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ROSWERA/POCBEPА 5 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPА 10 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPА 15 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPА 20 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPА 30 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPА 40 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 5,21 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 5 mg росувастатин,соодветно).

Секоја филм-обложена таблета содржи 10,42 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 10 mg росувастатин,соодветно).

Секоја филм-обложена таблета содржи 15,62 mg mg росувастатин калциум (еквивалентно на 15 mg росувастатин,соодветно).

Секоја филм-обложена таблета содржи 20,83 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 20 mg росувастатин,соодветно).

Секоја филм-обложена таблета содржи 31,25 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 30 mg росувастатин,соодветно).

Секоја филм-обложена таблета содржи 41,66 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 40 mg росувастатин,соодветно).

Експципиенси со познато дејство: безводна лактоза, лактоза монохидрат.

Количество на лактоза во секоја таблета:

	таблети 5 mg	таблети 10 mg	таблети 15 mg	таблети 20 mg	таблети 30 mg	таблети 40 mg
Лактоза	41,9 mg	41,9 mg	62,85 mg	83,8 mg	125,7 mg	167,6 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Таблетите од 5 mg се бели, округли, благо биконвексни, филм-обложени таблети со заоблени краеве и со втиснат број 5 од едната страна.

Таблетите од 10 mg се бели, округли, благо биконвексни, филм-обложени таблети со заоблени краеве и со втиснат број 10 од едната страна.

Таблетите од 15 mg се бели, округли, благо биконвексни, филм-обложени таблети со заоблени краеве и со втиснат број 15 од едната страна.

Таблетите од 20 mg се бели, округли, филм-обложени таблети со заоблени краеве.

Таблетите од 30 mg се бели, биконвексни, филм-обложени таблети во форма на капсула, со разделна линија на двете страни. Разделната линија не е наменета за преполовување на таблетата.

Таблетите од 40 mg се бели, биконвексни, филм-обложени таблети во форма на капсула.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

28

4.1 Терапевтски индикации

Третман на хиперхолестеролемија

Кај возрасни, адолесценти и деца постари од 6 години кои боледуваат од примарна хиперхолестеролемија (тип IIa, вклучувајќи хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb), како додаток во исхраната, во случаите каде што исхраната и другите нефармаколошки мерки (на пример, физичка активност, намалување на телесната тежина) не даваат адекватен одговор.

Возрасни, адолесценти и деца на 6 годишна возраст или постари пациенти кои боледуваат од хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, како додаток во исхраната и како дополнителна терапија при други видови на терапии за намалување на мастите (на пример, ЛДЛ афереза) или кога таквите видови на терапии не се соодветни.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Спречување на појава на големи кардиоваскуларни настани кај пациенти со висок ризик за појава на прв кардиоваскуларен настан (погледнете во точка 5.1), како додаток при корекција на другите ризик фактори.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Пред почеток на терапијата на пациентот треба да му биде одредена стандардна диета за намалување на холестеролот до која треба да се придржува за време на целиот третман. Дозата треба индивидуално да се прилагоди кај секој пациент во зависност од целта на терапијата и од одговорот на пациентот, користејќи ги актуелните препораки.

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

Третман на хиперхолестеролемија

Препорачаната почетна доза е 5 mg или 10 mg еднаш дневно и кај пациентите кои претходно не примале статини и кај пациентите кои претходно биле на терапија со инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При одредување на почетната доза кај секој пациент треба да се земе во предвид нивото на холестерол, ризикот од појава на кардиоваскуларни настани и потенцијалниот ризик од појава на несакани дејства (погледнете подолу). Доколку е потребно, по 4 недели дозата може да се зголеми (погледнете во точка 5.1). Заради значајно повисоката превенција на пријавени несакани дејства при примена на доза од 40 mg споредено со терапијата со пониски дози од лекот, (погледнете во точка 4.8), зголемување на дозата до 30 mg или до максимална доза од 40 mg

може да се земе во предвид по изминување на дополнителни 4 недели од терапијата и тоа само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок ризик од појава на кардиоваскуларни настани (посебно кај пациентите со фамилијарна хиперхолестеролемија) кај кои пониската доза од 20 mg не ја постигнува целта на терапијата. Кај овие пациенти треба да се примени рутинско следење (погледнете во точка 4.4). При иницирање на дози од 30 mg или од 40 mg се препорачува специјалистички надзор.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Во студијата за намалување на ризикот од појава на кардиоваскуларни настани била применета доза од 20 mg на ден (погледнете во точка 5.1).

Педијатриска популација

Лекот кај педијатриски пациенти треба да се дава само под надзор на специјалист.

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Деца и адолесценти на возраст од 6-17 години (Tanner стадиум <II-V)

Кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаена почетна доза е 5 mg дневно.

- кај деца од 6 до 9 годишна возраст со хетерозиготна -фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаена доза е од 5 до 10 mg перорално еднаш дневно. Безбедноста и ефикасноста на дози поголеми од 10 mg не се испитани кај оваа популација.
- кај деца од 10 до 17 годишна возраст со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаена доза е од 5 до 20 mg перорално еднаш дневно. Безбедноста и ефикасноста на дози поголеми од 20 mg не се испитани кај оваа популација.

Титрацијата треба да се спроведе во зависност од индивидуалниот одговор и толерабилноста кај педијатриските пациенти, како што е препорачано во препораките за терапија на педијатриска популација (погледнете во точка 4.4.). Децата и адолесцентите треба да се на стандардна диета за намалување на внес на холестерол пред да започне терапијата со росувастатин; оваа диета треба да продолжи и за време на терапијата со росувастатин.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

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

Препорачана е почетна доза од 5 mg до 10 mg еднаш дневно во зависност од возраста, тежината и претходна употреба на статини. Титрација до максимална доза од 20 mg еднаш дневно треба да се спроведе во согласност со индивидуалниот одговор и толеранција кај педијатриските пациенти, како што е препорачано во препораките за педијатриска терапија (погледнете во точка 4.4.). Децата и адолесцентите пред да започнат терапија со росувастатин, треба да бидат на стандардна диета за намалување на холестеролот; оваа диета треба да продолжи за време на терапијата со росувастатин.

Кај оваа популација искуството е ограничено со дозите кои се поразлични од 20 mg.

Употребата на таблетите од 30 mg и 40 mg кај педијатриска популација не е соодветна.

Деца до 6 годишна возраст

Безбедноста и ефикасноста за употреба кај деца до 6 години не е проучена. Затоа лекот Росува не се препорачува за употреба кај деца до 6 години.

Употреба кај постари пациенти

Препорачаната почетна доза кај пациентите постари од 70 години е 5 mg (погледнете во точка 4.4.). Не е потребно друго прилагодување на дозирањето во однос на возраста.

Дозирање кај пациенти со ренални нарушувања

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со слабо до умерено ренално нарушување. Препорачаната почетна доза кај пациентите со умерено ренално нарушување (креатинин клиренс <60 ml/min или 1 ml/s) е 5 mg. Кај пациенти со умерено ренално



нарушување употребата на дози од 30 mg и 40 mg е контраиндицирана. Кај пациентите со тешко ренално нарушување, употребата на росувастатин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3 и 5.2).

Дозирање кај пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациенти со Child-Pugh резултат помал или еднаков на 7 не е регистрирано зголемување на системската изложеност на росувастатин. Сепак, кај пациентите со Child-Pugh резултат еднаков на 8 и 9 регистрирано е зголемување на системската изложеност на лекот (погледнете во точка 5.2). Кај овие пациенти треба да се направи испитување на хепаталната функција (погледнете во точка 4.4). Нема искуство за примена на лекот кај пациенти со Child-Pugh резултат поголем од 9. Употребата на росувастатин е контраиндицирана кај пациенти со активна хепатална болест (погледнете во точка 4.3).

Раса

Кај Азиската популација е регистрирана зголемена системска изложеност на росувастатин (погледнете во точка 4.4 и 5.2). Препорачаната почетна доза кај Азиска популација е 5 mg. Кај овие пациенти употребата на дози од 30 mg и од 40 mg е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3 и 5.2).

Генетски полиморфизми

Познато е дека одредени видови на генетски полиморфизми може да доведат до зголемување на изложеноста на росувастатин (погледнете во точка 5.2). Кај пациентите кај кои се присутни одредени видови на полиморфизми, се препорачува пониска дневна доза на лекот Росвера.

Дозирање кај пациенти со предиспонирачки ризик фактори за појава на миопатија

Препорачаната почетна доза кај пациенти со предиспонирачки ризик фактори за појава на миопатија е 5 mg (погледнете во точка 4.4).

Кај некои од овие пациенти дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани (погледнете во точка 4.3).

Истовремена терапија

Росувастатин е супстрат за различни транспортни протеини (на пример, OATP1B1 и BCRP). Ризикот од појава на миопатија (вклучувајќи и рабдомиолиза) се зголемува кога лекот Росвера се администрира истовремено со одредени лекови кои можат да ја зголемат плазматската концентрација на росувастатин поради интеракции со овие транспортни протеини (на пример, циклоспорин и одредени протеаза инхибитори, вклучително и комбинации на ритонавир со атазанавир, лопинавир и/или типранавир; погледнете во точка 4.4 и 4.5). Доколку е можно, треба да се користат алтернативни лекови, и доколку е потребно, треба да се земе во предвид привремено прекинување на терапијата со лекот Росвера. Во ситуации каде што истовремената употреба на овие лекови со лекот Росвера е неизбежна, треба внимателно да се разгледаат користа и ризикот од истовремената терапија и дозирањето на лекот Росвера соодветно да се прилагоди (погледнете во точка 4.5).

4.3. Контраиндикации

Лекот Росвера е контраиндициран:

- кај пациенти кои се пречувствителни на росувастатин или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- кај пациенти со активна хепатална болест, вклучувајќи и необјасливи и постојани

зголемувања на концентрациите на серумските трансаминази или при зголемување на серумските трансаминази за 3 пати над нормалната горна референтна вредност (ULN).

- кај пациенти со тешко нарушување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс <30 ml/min или 0.5 ml/s).
- кај пациенти со миопатија.
- кај пациенти кои се на истовремена терапија со комбинацијата софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (погледнете во точка 4.5),
- кај пациенти кои се на терапија со циклоспорин.
- за време на бременоста и доењето и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветна контрацепција. (погледнете во точка 4.6).

Дозите од 30 mg и 40 mg се контраиндицирани кај пациенти со predisponирачки фактори за појава на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- умерено ренално нарушување (креатинин клиренс <60 ml/min или 1 ml/s).
- хипотиреоидизам.
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања.
- историја на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- алкохолизам.
- состојби при кои може да дојде до зголемена плазматска концентрација на лекот.
- пациенти од Азиска популација.
- истовремена употреба на фибрати (Погледнете во точка 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Ренални дејства

Кај пациентите третирани со високи дози на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза од 40 mg, забележана е појава на протеинурија, која е детектирана со тестирање со мерно стапче и најчесто е со тубуларно потекло. Таа била транзитрна или интермитентна во поголемиот број на случаи. Се покажа дека оваа протеинурија не укажува на акутна или прогресивна ренална болест (погледнете во точка 4.8). Постмаркетиншки, кај пациентите кои примале доза од 40 mg росувастатин била регистрирана повисока фреквенција на појава на сериозни ренални оштетувања.

За време на рутинското следење на пациентите кои примале доза од 30 mg или 40 mg се препорачува да се прават тестови за проценка на реналната функција.

Дејства врз скелетната мускулатура

Пријавени се несакани дејства врз скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија и ретко, рабдомиолиза кај пациенти кои примале било каква доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза поголема од 20 mg. Пријавени се многу ретки случаи на појава на рабдомиолиза кај пациенти кои биле на истовремена терапија со естимиб и инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Поради тоа што не може да се исклучи можноста од појава на фармакодинамска интеракција (погледнете во точка 4.5), треба да се преземат зголемени мерки на претпазливост при оваа комбинирана терапија.

Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, фреквенцијата на пријавени случаи на рабдомиолиза во постмаркетиншкиот период е повисока кај пациентите кои примале дози од 40 mg росувастатин.

Одредување на нивото на креатинин киназа

Нивото на креатинин киназа (СК) не треба да се одредува по напорен тренинг или во присуство на други фактори кои може да го зголемат нивото на креатинин киназа и да влијаат на интерпретацијата на резултатите.

Во случај на значајно зголемување на нивото на креатинин киназа ($>5 \times \text{ULN}$), по 5 до 7 дена тестот треба да се повтори. Ако при повтореното тестирање се потврди дека нивото на креатинин киназа е $>5 \times \text{ULN}$, не треба да се започнува со терапијата.

Пред почеток на терапијата

Росувастатин, како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата треба внимателно да се препишуваат кај пациенти со предиспонирачки фактори за појава на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- ренално нарушување,
- хипотиреоидизам,
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања,
- историја на мускулна токсичност при примена на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат,
- алкохолизам,
- возраст над 70 години,
- состојби при кои може да дојде до зголемена плазматска концентрација на лекот (погледнете во точка 5.2),
- истовремена употреба на фибрати,

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

За време на терапијата

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 CK. Во случај на значајно зголемување на вредноста на CK ($> 5 \times \text{ULN}$) или при појава на тешки мускулни симптоми кои предизвикуваат секојдневни тегоби (дури и ако вредностите на CK се $\leq 5 \times \text{ULN}$) терапијата со росувастатин треба да се прекине. Ако симптомите се повлечат и нивоата на CK се вратат на нормалната вредност, треба да се земе во предвид продолжување со терапијата со росувастатин или примена на најниската можна доза на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза, со постојан клинички надзор. Нема потреба од рутинско следење на нивоата на CK кај асимптоматските пациенти. Има многу ретки случаи на појава на имунолошки посредувана некротизирачка миопатија (IMNM), за време на третманот или по третманот со статините, вклучувајќи го и росувастатин. IMNM клинички се карактеризира со проксимална мускулна слабост и покачено ниво на креатинин киназа, кои перзистираат и покрај прекинот на терапијата со статини.

Во некои случаи, статините е пријавено дека индуцираат *de novo* или ја влошуваат постоечката мијастенија гравис или окуларна мијастенија (погледнете во точка 4.8). Лекот Росвера треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Пријавени се случаи на рекурентна кога истиот статин или друг статин беше повторно администриран.

За време на клиничките испитувања не е регистрирана зголемена инциденција на појава на несакани дејства на скелетната мускулатура кај мал број на пациенти кои примале росувастатин и конкомитантна терапија. Сепак, била регистрирана зголемена инциденца на миозитис и миопатија кај пациенти кои примале други инхибитори на HMG-CoA редуктаза во комбинација со фибрати (на пример, гемфиброзил), циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални средства, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил го зголемува ризикот од појава на миопатија при ко-администрација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Поради тоа не се препорачува комбинирана терапија со росувастатин и гемфиброзил. При комбинирана употреба на росувастатин со фибрати или ниацин треба внимателно да се процени користа од натамошните промени на нивоата на липидите во однос на потенцијалните ризици од комбинираната терапија. Употребата на дози од 30 mg или од 40 mg росувастатин е контраиндицирана при истовремена употреба со фибрати (погледнете во точка 4.5 и 4.8).

Лекот Росвера не смее да се дава истовремено со системски формулации на фусидична

киселина или во период од 7 дена по прекин на терапијата со фусидична киселина. Кај пациенти каде што системската употреба на фусидична киселина е неопходна, терапијата со статин треба да се прекине за време на терапијата со фусидична киселина. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и фатални исходи) кај пациенти кои примаат истовремено фусидична киселина и статини (погледнете во точка 4.5). Пациентите треба се советуваат да побараат совет од лекар веднаш доколку доживеат било каков симптом на мускулна слабост, болка или осетливост.

Може повторно да се започне со терапија со статини 7 дена по последната доза на фусидична киселина.

Во исклучителни случаи, каде е потребна продолжена системска употреба на фусидична киселина, на пример за терапија на сериозни инфекции, истовремената употреба на лекот Росвера и фусидична киселина треба единствено да се земе во предвид само врз основа на секој случај поединечно и под континуиран медицински надзор.

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 бидат предиспонирачки фактор за развој на ренална инсуфициенција (на пример сепса, хипотензија, тешки хируршки интервенции, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани напади).

Хепатални дејства

Росувастатин, како и останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата треба внимателно да се користи кај алкохоличари и/или кај пациенти со историја на хепатална болест.

Пред почеток на терапијата и 3 месеци по почеток на терапијата се препорачува да се направат тестови за функцијата на хепарот. Терапијата со росувастатин треба да се прекине или дозата од лекот да се намали доколку нивото на серумските трансaminaзи е за 3 пати поголемо од дозволената горна референтна вредност (ULN). Постмаркетиншки, фреквенцијата на пријавени сериозни хепатални несакани дејства (најчесто зголемени хепатални трансaminaзи) е повисока кај пациентите кои примале доза од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотиреоидизам или нефротски синдром, пред почеток на терапијата со росувастатин треба да се лекува постоечката болест.

Раса

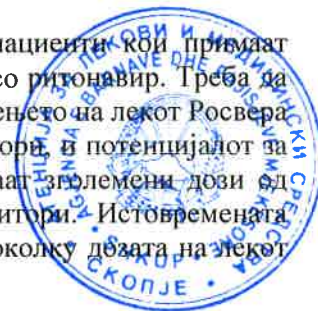
Податоците од фармакокинетските студии укажуваат на зголемена експозиција на лекот кај Азиската популација во споредба со пациентите од белата раса (погледнете во точка 4.2 , 4.3 и 5.2).

Протеаза инхибитори

Зголемена системска изложеност на росувастатин е забележана кај пациенти кои примаат росувастатин заедно со различни протеаза инхибитори во комбинација со ритонавир. Треба да се процени користа од намалувањето на нивоата на липидите при користењето на лекот Росвера кај пациентите кои боледуваат од ХИВ и кои примаат протеаза инхибитори. И потенцијалот за зголемени плазматски концентрации на росувастатин, кога се иницираат зголемени дози од лекот Росвера кај пациентите кои се третираат со протеаза инхибитори. Истовремената употреба со одредени протеаза инхибитори не се препорачува, освен доколку дозата на лекот Росвера не биде прилагодена (погледнете во точка 4.2 и 4.5).

Интерстицијална белодробна болест

Пријавени се многу ретки случаи на појава на интерстицијална белодробна болест при употребата на некои статини, посебно при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.8). Симптомите може да вклучат: диспнеа, губење на телесната тежина, непродуктивна кашлица и



нарушена општа состојба (слабост, губење на телесната тежина и зголемена телесна температура). Во случај на сомневање за постоење на интерстицијална белодробна болест терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои докази 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, овој ризик е занемарлив во однос на намалувањето на васкуларниот ризик при користењето на статините, и тоа не треба да биде причина за прекин на терапијата. Ризичната група на пациенти (ниво на гликоза на гладно од 5.6 до 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да биде следена клинички и биохемиски во согласност со националните препораки.

За време на студијата JUPITER, вкупната пријавена фреквенција на дијабетес мелитус изнесувала 2,8% кај групата третирана со росувастатин и 2,3% кај плацебо групата. Дијабетесот најчесто се појавил кај пациенти со ниво на гликоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l.

Педијатриски пациенти

Евалуацијата на линеарниот раст (висина), тежина, BMI (индекс на телесна тежина), и секундарни карактеристики на сексуално созревање по Танер кај педијатриски пациенти од 6 до 17 годишна возраст е лимитирано на период од 2 години. По период на проучување од 2 години, не се забележа влијание врз развојот, тежината, BMI или сексуалното созревање. (погледнете во точка 5.1).

При клинички испитувања кај деца и адолесценти кои примаат росувастатин во период од 52 недели, покачување на креатин киназа CK >10xULN пропратено со симптоми на мускулите по вежбање или зголемена физичка активност беа забележани почесто во споредба со клиничките испитувања кај возрасни (погледнете во точка 4.8)

Сериозни несакани дејства на кожата

Сериозни несакани дејства на кожата вклучително Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), кои може да бидат животно-загрозувачки или фатални, се пријавени со употреба на росувастатин. При препишување на лекот, пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите на сериозни реакции на кожата и претпазливо да се следат. Доколку знаците и симптомите сугерираат дека овие реакции се појавуваат, терапијата со лекот Росвера треба да се прекине веднаш и треба да се смета на алтернативна терапија.

Доколку пациентот развил сериозни реакции како што е SJS или DRESS со употреба на Росвера, лекот Росвера не смее веќе да се дава кај овој пациент во иднина.

Лекот Росвера содржи лактоза. Пациенти кои имаат ретка наследна нетолеранција на галактоза, недостиг на Lapp лактаза или нарушена апсорпција на глукоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дејства на ко-администрирани лекови на росувастатин

Инхибитори на транспортни протеини

Росувастатин е супстрат за одредени транспортни протеини, вклучувајќи го хепаталниот транспортер за превземање OATP1B1 и ефлуксниот транспортер BCRP. Истовремена употреба на лекот Росвера со лекови кои се инхибитори на овие транспортни протеини може да ја зголеми плазматската концентрација на росувастатин и да доведе до зголемен ризик од појава



на миопатија (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 4.5, Табела 1).

Циклоспорин

За време на истовремена терапија со циклоспорин и росувастатин, регистрирани се вредности на AUC на росувастатин за приближно 7 пати повисоки од вредностите кај здрави волонтери (погледнете во Табела 1). Лекот Росвера е контраиндициран кај пациентите кои се на терапија со циклоспорин (погледнете во точка 4.3).

Истовремена терапија не влијаеше врз плазматската концентрација на циклоспорин.

Протеаза инхибитори

Истовремената употреба на протеаза инхибитори може да резултира со значајно зголемување на изложеноста на росувастатин (погледнете во Табела 1). На пример, во една фармакокинетска студија, ко-администрацијата на 20 mg росувастатин и комбинација од 2 протеаза инхибитори (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) спроведена кај здрави волонтери била поврзана со трикратно и седумкратно зголемување на вредностите на AUC и C_{max} на росувастатин, соодветно. Истовремената употреба на лекот Росвера и на одредени комбинации на протеаза инхибитори може да се земе во предвид само по внимателно разгледување на прилагодувањата на дозата на лекот Росвера врз основа на очекуваното зголемување на изложеноста на росувастатин (погледнете во точка 4.2, 4.4 и 4.5, Табела 1).

Гемфиброзил и други агенси кои го намалуваат нивото на липиди

Истовремена употреба на росувастатин и гемфиброзил резултира со 2-кратно зголемување на C_{max} на росувастатин и AUC (погледнете во точка 4.4). Податоците од студиите за интеракција не укажуваат на постоење на релевантни фармакокинетски интеракции со фенофибрат, но може да дојде до појава на фармакодинамски интеракции при истовремена терапија. При истовремена употреба на гемфиброзил, фенофибрат, останатите фибрати и дози на ниацин (никотинска киселина) за намалување на масните (поголеми или еднакви на 1 gr/ден) истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктазата се зголемува ризикот од појава на миопатија, што веројатно се должи на фактот што овие лекови можат да предизвикаат миопатија и кога се администрираат како монотерапија. Дозите од 30 mg или 40 mg се контраиндицирани кај пациенти кои се на истовремена терапија со фибрати (погледнете во точка 4.3 и 4.4). Терапијата кај овие пациенти исто така треба да започне со доза од 5 mg.

Езетимиб

Истовремена терапија со 10 mg росувастатин и 10 mg езетимиб резултираше со зголемување на вредноста на AUC на росувастатин за 1,2 пати кај пациентите кои боледуваат од хиперхолестеролемија (Табела 1). Сепак, не може да се исклучи ризикот од појава на фармакодинамска интеракција помеѓу лекот Росвера и езетимиб, во смисла на појавата на несакани дејства (погледнете во точка 4.4).

Антацид

Истовремената употреба на росувастатин со суспензија на антацид која содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултираше со пад на плазматската концентрација на росувастатин за приближно 50%. Ова дејство било намалено со употребата на антацидот 2 часа по администрацијата на росувастатин. Не е испитана клиничката значајност на оваа интеракција.

Еритромицин

Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин, резултираше со пад на вредноста на AUC₍₀₋₁₎ од 20% и пад на вредноста на C_{max} на росувастатин од 30%. Оваа интеракција може да се должи на зголемувањето на мотилитетот на цревата предизвикано од еритромицино

Ензими на цитохром P450

Резултатите од студиите спроведени во *in vitro* и *in vivo* услови покажуваат дека росувастатин не е инхибитор ниту индуктор на изоензимите на цитохром P450. Покрај тоа, росувастатин е слаб супстрат за овие изоензими. Затоа, не се очекуваат интеракции помеѓу лековите кои произлегуваат од метаболизмот посредуван од цитохром P450. Не се забележани клинички



значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2C6 и CYP3A4).

Интеракции за кои е потребна корекција на дозата на росувастатин (погледнете исто така во Табела 1)

Кога е потребно да се ко-администрира лекот Росвера со други лекови за кои се знае дека ја зголемуваат изложеноста на росувастатин, дозите на лекот Росвера треба да се прилагодат. Започнете со доза од 5 mg од лекот Росвера еднаш дневно, ако се очекува приближно двократно или повеќекратно зголемување на изложеноста (AUC). Максималната дневна доза на лекот Росвера треба да биде прилагодена така што очекуваната изложеност на росувастатин најверојатно нема да ја надмине дневната изложеност од 40 mg од лекот Росвера без лекови кои предизвикуваат интеракција, на пример дозата од 20 mg од лекот Росвера во комбинација со гемфиброзил дава зголемување на AUC од 1,9 пати, и дозата од 10 mg од лекот Росвера во комбинација со атазанавир/ритонавир дава зголемување на AUC од 3,1 пати).

Тикагрелор

Тикагрелор може да делува на реналната екскреција на росувастатин, со тоа што го зголемува ризикот за акумулација на росувастатин. Иако точниот механизам на дејство не е познат, во некои случаи, истовремена употреба на тикагрелор и росувастатин доведува до намалена ренална функција, зголемено ниво на CPK и рабдомиолиза.

Доколку се забележи дека лекот го зголемува AUC на росувастатин помалку од 2-пати, почетната доза треба да се намали но потребна е претпазливост доколку се зголемува дозата на росувастатин над 20 mg.

Табела 1. Дејство на ко-администрираните лекови на изложеноста на росувастатин (AUC; дадени според намалување на магнитудата) според објавените клинички испитувања
2-пати или поголемо од 2-пати зголемување на AUC на росувастатин

Дозен режим на лек кој предизвикува интеракција	Дозен режим на росувастатин	Промени на AUC* на росувастатин
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) еднаш дневно во период од 15 дена	10 mg единечна доза	7.4-пати ↑
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg два пати на ден, 6 месеци	10 mg OD, 10 дена	7.1-пати ↑
Даролутамид 600 mg BID, 5 дена	5 mg, единечна доза	5.2- пати ↑
Регорафениб 160 mg, OD, 14 дена	5 mg единечна доза	3.8-пати ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, единечна доза	3.1- пати ↑
Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, единечна доза	2.7- пати ↑
Омбитасвир 25 mg/Паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg OD/ дасабувир 400 mg BID, 14 дена	5 mg, единечна доза	2.6- пати ↑
гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дена	10 mg, единечна доза	2.3- пати ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дена	5 mg OD, 7 дена	2.2- пати ↑



Дозен режим на лек кој предизвикува интеракција	Дозен режим на росувастатин	Промени на AUC* на росувастатин
---	-----------------------------	---------------------------------

Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена

20 mg OD, 7 дена

2.1-пати ↑

Клопидогрел 300 mg, доза на оптеретување, проследено со 75 mg во период од 24 часа

20 mg, единечна доза

2- пати ↑

Помалку од 2-пати зголемување на AUC на росувастатин

Дозен режим на лек кој предизвикува интеракција	Дозен режим на росувастатин	Промена на AUC на росувастатин*
---	-----------------------------	---------------------------------

Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена

80 mg, единечна доза

1.9-пати ↑

Елтромбопаг 75 mg OD, 10 дена

10 mg, единечна доза

1.6-пати ↑

Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg BID, 7 дена

10 mg OD, 7 дена

1.5-пати ↑

Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg BID, 11 дена

10 mg, единечна доза

1.4-пати ↑

Дронедазон 400 mg BID

Нема податоци

1.4-пати ↑

Итраконазол 200 mg OD, 5 дена

10 mg, единечна доза

1.4-пати ↑**

Езетимиб 10 mg OD, 14 дена

10 mg OD, 14 дена

1.2-пати ↑**

Еритромицин 500 mg QID, 7 дена

80 mg, единечна доза

28% ↓

Баикалин 50 mg TID, 14 дена

20 mg, единечна доза

47% ↓

**Податоците дадени како промена од x-пати претставуваат сооднос помеѓу ко-администрација и росувастатин како монотерапија. Податоците дадени како промена во % претставуваат разлика во % во однос на росувастатин како монотерапија.

Зголемувањето е назначено со “↑”, и намалувањето со “↓”.

** Извршени се неколку студии за интеракции со различни дози на росувастатин. Во табелата се прикажани најзначајните соодноси.

AUC = површина под кривата; OD = еднаш дневно, BID = два пати на ден, TID = три пати на ден, QID = четири пати на ден

Следните лекови/комбинации на лекови немаат клинички значајно дејство на AUC односот на росувастатин коадминистриран со: Алеглитазар 0,3 mg 7 дена дозирање; Фенофибрат 67 mg 7 дена TID дозирање; Флуконазол 200mg 11 дена OD дозирање; Фосампревир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дена BID дозирање; Кетоконазол 200 mg 7 дена BID дозирање; Рифампицин 450 mg 7 дена OD дозирање; Силимарин 140 mg 5 дена TID дозирање.

Дејства на росувастатин на ко-администрирани лекови



Антагонисти на витамин К

Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, иницирањето на терапија или прилагодувањето на дозата на росувастатин може да резултира со зголемување на INR (International Normalised Ratio) кај пациентите кои истовремено се на терапија со антагонисти на витамин К (на пример варфарин или други кумарински антикоагуланти).

Прекин на терапијата или намалување на дозата на росувастатин може да доведе до опаѓање на INR. Во вакви случаи, се препорачува соодветно следење на INR.

Перорални контрацептиви/хормонска заменска терапија (HRT)

Истовремената употреба на росувастатин и перорални контрацептивни лекови резултираше со зголемување на вредноста на AUC на етинил естрадиол и на норгестрел од 26% и 34%, соодветно. Ова зголемување на плазматските концентрации треба да се земе во предвид при дозирањето на пероралниот контрацептив. Не постојат податоци од фармакокинетските студии со жени кои се на истовремена терапија со росувастатин и HRT и затоа не може да биде исклучено слично дејство. Сепак, оваа комбинација била интензивно употребувана кај жени за време на клиничките испитувања и била добро поднесена.

Други лекови

Дигоксин: Според податоците од специфичните студии за интеракција, не се очекуваат значајни клинички интеракции при истовремена употреба со дигоксин.

Фусидична киселина: Ризикот за миопатија вклучувајќи рабдомиолиза може да се зголеми со истовремена системска администрација на фусидична киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (дали е фармакодинамска или фармакокинетска или и двете) сеуште не е познат. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и фатални случаи) кај пациенти кои ја примаат оваа комбинација. Доколку системската терапија со фусидична киселина е неопходна, терапијата со росувастатин треба да се прекине за време на терапијата со фусидична киселина. Погледнете исто така во точка 4.4.

Педијатриска популација

Студии за интеракции се спроведени само кај возрасни. Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Росувастатин е контраиндициран за време на бременост и доење (погледнете во точка 4.3).

Бременост

Жените во репродуктивен период за време на терапијата со росувастатин треба да користат соодветна контрацепција.

Доење

Поради тоа што холестеролот и другите производи од биосинтезата на холестеролот се од суштинско значење за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибиција на HMG-CoA редуктазата ги надминува предностите на терапијата за време на бременоста. Студиите на животни даваат ограничени докази за репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3). Ако пациентот забремени за време на користењето на овој производ, терапијата треба веднаш да се прекине.

Росувастатин се излачува во млекото на стаорците. Нема податоци во однос на излачувањето во мајчиното млеко кај луѓето (погледнете во точка 4.3).

Плодност



Нема достапни податоци.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се спроведени студии за утврдување на дејството на росувастатин врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, според фармакодинамските својства на лекот, вакво дејство на росувастатин не се очекува. При возењето или ракувањето со машини, треба да се има во предвид дека за време на терапијата со росувастатин може да дојде до појава на вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства пријавени за време на терапијата со росувастатин обично се слаби и транзиторни. За време на контролираните клинички студии, на помалку од 4% од пациентите третираните со росувастатин им била прекината терапијата поради појава на несакани дејства.

Табела на несакани дејства

Врз база на клиничките студии и огромното пост-маркетиншко искуство, во следната табела е прикажан профилот на несакани дејства на росувастатин. Несаканите дејства се групирани според честотата на појавување и класификацијата по системи на органи (SOC).

Според честотата на појавување несаканите дејства кои може да се појават за време на терапијата со росувастатин се класифицирани во следните групи:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознато (честотата не може да се утврди од достапните податоци).

Табела 2. Несакани дејства регистрирани за време на клиничките студии и пост-маркетинското искуство

Класа на Системи на органи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознато
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Тромбоцитопенија		
Нарушувања на имунолошкиот систем			Реакции на пречувствителност, вклучително ангиоедем		
Ендокрини нарушувања	Дијабетес мелитус ¹				
Психијатриски нарушувања					Депресија
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка, Вртоглавица			Полинеуропатија, Губење на памнењето	Периферна неуропатија Нарушено спиење (вклучително инсомнија и кошмари) Мијастенија гравис

Класа на Системи на органи	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознато
Нарушување на очите					Окуларна мијастенија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања					Кашлица, Диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Констипација, Гадење Болка во стомакот		Панкреатитис		Дијареја
Хепатобилијарни нарушувања			Зголемени нивоа на хепатални трансаминази	Жолтица, Хепатитис	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Пруритус, Исип, Уртикарија			Steven-Johnson-ов синдром, Системски симптоми (DRESS)
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Миалгија		Миопатија (вклучувајќи миозитис), Рабдомиолиза, Синдром сличен на Лупус, Руптура на мускулите	Артралгија	Имунолошки посредувана некротизирачка миопатија, Пореметувања на тетивите, понекогаш искомплицирани со руптура
Ренални и уринарни нарушувања				Хематурија	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				Гинекомастија	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Астенија				Едем

¹ Честотата на појавување зависи од присуството/отсуството на факторите на ризик (ниво на гликоза на гладно $\geq 5,6\text{mmol/l}$, BMI $> 30\text{kg/m}^2$, зголемени триглицериди, историја на хипертензија).

Како и со останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, инциденцата на појавување на несаканите дејства е дозно зависна.

Ренални дејства

Кај пациентите третирани со росувастатин е забележана појава на протеинурија која е детектирана со тестирање со мерно стапче, и најчесто е со тубуларно потекло. Кај <1% од пациентите кои примале росувастатин во дози од 10 mg и 20 mg било забележано зголемување на концентрацијата на протеини во урината од непостоење или присуство во траги до присуство од ++, и истото дејство е забележано кај околу 3% од пациентите кои примале доза од 40 mg росувастатин. При доза од 20 mg забележано е мало зголемување на концентрацијата на уринарни протеини од непостоење или присуство во траги до присуство од +. Во повеќето случаи протеинуријата се намалува или спонтано се повлекува за време на континуирана терапија. Податоците од клиничките студии и од постмаркетинското искуство не укажуваат на причинска поврзаност помеѓу протеинуријата и акутната или прогресивната ренална болест.

Кај пациентите третирани со росувастатин регистрирана е и хематурија, но податоците од клиничките испитувања укажуваат на ниска инциденца на појавување.

Скелетно-мускулни дејства

Пријавени се несакани дејства врз скелетната мускулатура како што се миалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и ретко, рабдомиолиза со или без акутна ренална слабост, кај пациенти кои примале било каква доза на росувастатин, посебно кај оние кои примале доза поголема од 20 mg.

Кај пациентите на терапија со росувастатин забележано е дозно зависно зголемување на нивото на креатинин киназа (СК), кое во повеќето случаи било благо, асимптоматско и транзиторно. Ако нивоата на СК се зголемат ($>5 \times \text{ULN}$), терапијата со росувастатин треба да се прекине (погледнете во точка 4.4).

Хепатални дејства

Како и при употребата на останатите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, кај мал дел од пациентите на терапија со росувастатин е забележано дозно зависно зголемување на нивоата на трансаминазите. Во повеќето случаи оваа промена била слаба, асимптоматска и транзиторна

При терапијата со некои статини биле пријавени следните несакани дејства:

- сексуална дисфункција
- исклучителни случаи на интерстицијална белодробна болест, посебно кај пациентите на долготрајна терапија (погледнете во точка 4.4)

Честотата на појавување на рабдомиолиза, сериозни ренални нарушувања и сериозни хепатални нарушувања (најчесто зголемени нивоа на хепатални трансаминази), е повисока при употреба на доза од 40 mg.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Педијатриска популација

Во клиничките испитувања спроведени кај педијатриски пациенти во времетраење од 52 недели, почесто било регистрирано зголемување на вредноста на СК $>10 \times \text{ULN}$ и појава на мускулни симптоми по вежбање или зголемен физички напор, споредено со резултатите од клиничките испитувања кај возрасните (погледни во точка 4.4). Останатиот дел од безбедносниот профил на росувастатин е сличен кај децата и адолесцентите и возрасните.

4.9 Предозирање

Нема специфична терапија во случај на предозирање. Во случај на предозирање пациентот треба да прима симптоматска и супортивна терапија. Треба да се следи хепаталната функција и

нивото на СК. Хемодијализата не е од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за контрола на липиди, инхибитори на HMG-CoA редуктаза, АТС код: C10AA07

Механизам на дејство

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

Росувастатин го зголемува бројот на хепаталните рецептори за LDL на површината на клетките, со што ја зголемува апсорпцијата и метаболизмот на LDL, и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, редуцирајќи го на тој начин вкупниот број на VLDL и LDL честички.

Фармакодинамика

Росувастатин го намалува нивото на LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите, а го зголемува нивото на HDL-холестеролот. Росувастатин исто така го намалува ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, а го зголемува ApoA-I (погледнете во Табела 3). Росувастатин исто така го намалува LDL-C/HDL, вкупниот C/HDL-C и соодносите на неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Табела 3: Одговор на дозирањето со росувастатин кај пациенти кои боледуваат од примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена просечна процентуална промена во однос на почетната вредност)

Доза	N	LDL-C	Вкупен-C	HDL-C	TG	неHDL-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

Терапевтско дејство е регистрирано 1 недела по почеток на терапијата, а 90% од максималниот одговор се постигнуваат за 2 недели. Максимален одговор обично се постигнува по 4-неделна терапија и тој потоа се одржува.

Клиничка ефикасност и безбедност

Росувастатин е ефикасен 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 што се пациенти со дијабетес или со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Податоците од една студија од фаза III укажуваат дека росувастатин е ефикасен во лекување на повеќето пациенти со хиперхолестеролемија тип IIa и IIb (средна почетна вредност на LDL-C од 4,8 mmol/l) според стандардите на Европското Здружение за Атеросклероза (EAS; 1998). Околу 80% од пациентите во студијата третирани со доза од 10 mg ги достигнаа стандардите на EAS во однос на нивоата на LDL-C (<3 mmol/l).



Во една голема студија, на 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија им бил даден росувастатин во доза од 20 mg - 80 mg со форсирано титрирање на дозата. Сите дози од лекот биле ефикасни во однос на липидните параметри и одредените цели на терапијата. По прилагодување на дозата до дневна доза од 40 mg (по 12-неделна терапија), нивото на LDL-C се намалило за 53%. 33% од пациентите во студијата ги достигнале стандардите на EAS во однос на нивоата на LDL-C (<3 mmol/l).

Во една отворена студија со форсирано титрирање на дозата, бил испитуван одговорот на 42 пациенти (вклучително и 8 педијатриски пациенти) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на росувастатин во доза од 20 mg до 40 mg. Кај целокупната популација вклучена во студијата било забележано намалување на LDL-C од 22%.

Во клиничките испитувања со ограничен број на пациенти се докажа дека росувастатин има дополнително дејство врз намалување на нивото на триглицеридите кога се употребува во комбинација со фенофибрат, и врз зголемување на нивото на HDL-C во комбинација со ниацин (погледнете во точка 4.4).

Во една мултицентрична, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (METEOR), 984 пациенти на возраст од 45 до 70 години и со низок ризик од појава на коронарна срцева болест (дефиниран како ризик според Фрамингам помал од 10% на 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"-CIMT) биле рандомизирани на терапија со 40 mg росувастатин, еднаш дневно или плацебо во временски период од 2 години. Росувастатин споредено со плацебо значајно ја забави прогресијата на атеросклеротскиот процес, за $-0,0145$ mm/година, мерено според CIMT на 12 места на каротидната артерија (95% интервал на доверливост: $-0,0196$ до $-0,0093$; $p<0.0001$). Промената во однос на почетната вредност изнесувала $-0,0014$ mm/година (-0.12% /година/незначајно) кај групата третирана со росувастатин во споредба со прогресија од $+0.0131$ mm/година (1.12% /година/ $p<0.0001$) во групата третирана со плацебо. Сеуште не е утврдена директна поврзаност помеѓу намалувањето на CIMT и намалувањето на ризикот од појава на кардиоваскуларна болест. Во студијата METEOR биле вклучени пациенти со низок ризик од појава на коронарна срцева болест кои не се целна популациона група за примена на росувастатин во доза од 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија, со висок кардиоваскуларен ризик (погледнете во точка 4.2).

Со цел да се оправда употребата на статини како примарна превенција: Во една интервенциска студија на росувастатин (JUPITER) било испитувано дејството на росувастатин врз појавата на големи атеросклеротски кардиоваскуларни заболувања кај 17,802 мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Учесниците во студијата биле рандомизирани да примаат плацебо ($n=8901$) или росувастатин 20 mg, еднаш дневно ($n=8901$) во времетраење од 2 години.

Во групата третирана со росувастатин споредено со плацебо групата било забележано намалување на концентрацијата на LDL-холестеролот од 45% ($p<0,001$).

Во една пост-хок анализа на високо ризична подгрупа на пациенти со почетна вредност на ризик според Фрамингам поголем од 20% (1558 пациенти) забележано е значајно статистичко намалување на крајните параметри на анализата, смрт од кардиоваскуларно потекло, мозочен удар и миокарден инфаркт; ($p=0,028$) кај групата третирана со росувастатин во споредба со плацебо групата. Апсолутното намалување на ризикот од појава на несакани настани било со стапка од 8,8 на 1000 пациенти/вкупниот број на години на пациентите кои учествувале во студијата. Свкупната смртност кај оваа високо ризична група останала непроменета ($p=0,193$). Во една пост-хок анализа на високо ризична подгрупа на пациенти (вкупно 9302 пациенти) со почетна вредност на ризик според Фрамингам поголем од или еднаков на 5% (екстраполирани за да се вклучат и пациенти постари од 65 години)

забележано е значајно статистичко намалување на крајните параметри на анализата, смрт од кардиоваскуларно потекло, мозочен удар и миокардијален инфаркт; ($p=0,0003$) кај групата третирана со росувастатин во споредба со плацебо групата. Апсолутното намалување на ризикот од појава на несакани настани било со стапка од 5,1 на 1000 пациенти/вкупниот број на години на пациентите кои учествувале во студијата. Свкупната смртност кај оваа високо ризична група останала непроменета ($p=0,076$).

Во студијата JUPITER, 6,6% од пациентите од групата третирана со росувастатин и 6,2% од пациентите од плацебо групата ја прекинале терапијата со лекот заради појава на несакани дејства. Најчесто пријавени несакани дејства кои биле причина за прекин на терапијата се: миалгија (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 дејства со честота на појавување повисока или еднаква во однос на плацебо групата се: 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 миалгија (7,6% росувастатин, 6,6% плацебо).

Педијатриска популација

Во една двојно слепа, рандомизирана, мултицентрична, плацебо контролирана, 12-неделна студија ($n=176$; 97 момчиња, 79 девојчиња) проследена со отворена 40-неделна фаза на прилагодување на дозата на росувастатин ($n=173$; 96 момчиња, 77 девојчиња) со вклучени пациенти на возраст од 10-17 години (стадиум според Tanner II-V, девојчиња кои имаат менструален циклус во период од најмалку 1 година), со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, биле рандомизирани да примаат дневна доза на росувастатин од 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо во период од 12 недели, по кој период сите примале дневна доза на росувастатин во временски период од 40 недели. На почеток на студијата приближно 30% од пациентите биле на возраст од 10 до 13 години и приближно 17%, 18%, 40% и 25% биле во стадиум според Tanner II, III, IV и V, соодветно.

Со употребата на дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg росувастатин било забележано намалување на LDL-C за 38,3%, 44,6% и 50,0%, соодветно, споредено со 0,7% кај плацебо групата.

На крајот од 40-неделната студија со прилагодување на дозата до максимална доза од 20 mg, администрирана еднаш дневно, кај 70 од 173 пациенти (40,5%) била постигната целната концентрација на LDL-C помала од 2,8 mmol/l

По истекот на 52-неделна терапија за време на студијата не било забележано дејство врз растот, тежината, BMI или половата зрелост (погледнете во точка 4.4.) Ова испитување ($n=176$) не беше соодветно за споредба на ретки несакани дејства.

Росувастатин исто така беше проучуван при една 2-годишна отворена студија за титрација до целни вредности кај 198 деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 17 години (88 машки и 110 женски, Танер степен <II-V). Почетната доза за сите пациенти беше 5 mg росувастатин еднаш дневно. Кај пациентите на возраст од 6 до 9 години ($n=64$) дозата можеше да се титрира до максимална доза од 10 mg еднаш на ден, а кај пациентите на возраст од 10 до 17 години ($n=134$) до максимална доза од 20 mg еднаш на ден.

По 24 месеци на терапија со росувастатин, LS средната вредност на процентот на намалување од вредностите на почетната линија за LDL-C беше -43% (Почетна вредност: 236 mg/dL, по 24 месеци: 133 mg/dL). За секоја возрасна група, LS средната вредност на процентот на намалување од вредностите на почетната линија за LDL-C беше -43% (Почетна вредност: 234 mg/dL, по 24 месеци: 124 mg/dL), -45% (Почетна вредност: 234 mg/dL, 124 mg/dL), и -35% (Почетна вредност: 241 mg/dL, по 24 месеци: 153 mg/dL) кај 6 до <10, 10 до <14, и кај 14 до <18 возрасни групи, соодветно.

Росувастин 5 mg, 10 mg, и 20 mg исто така постигнаа статистички значителни промени од почетните вредности за следните секундарни варијабилни на липиди и липопротеини: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Секоја од овие промени беше во насока на подобрување на липидниот одговор и се одржаа во период повеќе 2 години.

Не беше забележано дејство на растот, тежината BMI индексот на телесната тежина, или на сексуалното созревање по терапија во период од 24 месеци (погледнете во делот 4.4).

Росувастин беше проучен во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана, мултицентрична, вкрстена студија со 20 mg еднаш дневно дозирање во споредба со плацебо кај 14 деца и адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Студијата вклучи активна 4-неделна фаза на воведување со диета, за време на која пациентите беа третирани со росувастин 10 mg, вкрстена фаза која се состоеше од 6-неделен период на терапија со росувастин 20 mg кој претходел или на кој му следел 6-неделен период на плацебо третман, и 12-неделна фаза на одржување за време на која сите пациенти беа третирани со росувастин од 20 mg. Пациентите кои ја започнаа студијата со веќе постоечка терапија со езетимиб или терапија со афереза ја продолжија терапијата низ целата студија.

Статистички сигнификантна ($p=0,005$) редукција на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL или 2,2 mmol/L) беше забележана по 6 неделна терапија со росувастин 20 mg во споредба со плацебо. Статистички значајна редукција на Total-C (20,1%, $p=0,003$), nonHDL-C (22,9%, $p=0,003$), и ApoB (17,1%, $p=0,024$) беше забележана. Редукција беше исто така забележана кај TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, и ApoB/ApoA-1 по 6 неделна терапија со росувастин 20 mg во споредба со плацебо. Редукција на LDL-C по 6 неделна терапија со росувастин 20 mg по 6 неделна терапија со плацебо беше одржана повеќе од 12 недели при континуирана терапија. Еден пациент имаше дополнителна редукција на LDL-C (8,0%), Total - C (6,7%) и non-HDL-C (7,4%) по 6 неделна терапија со 40 mg по зголемена титрација.

За време на продолжеа отворена терапија кај 9 од овие пациенти со 20 mg росувастин во период од 90 недели LDL-C редукција беше одржана во опсег од -12,1% до -21,3%.

Во евалуацијата кај 7 деца и адолесценти (на возраст од 8 до 17 години) од отворена студија со форсирана титрација со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (погледнете погоре), процентуалната редукција на LDL-C (21,0%), Total-C (19,2%), и non-HDL-C (21,0%) од базната линија по 6 неделна терапија со росувастин 20 mg беше конзистентна со онаа забележана во наведената студија кај деца и адолесценти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија.

Европска Агенција за Лекови се откажа од обврската да ги поднесува резултатите за студиите со росувастин во сите подгрупи на педијатриска популација при терапија на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, примарно комбинирана (мешана) дислипидемија и при превенција на кардиоваскуларни настани (погледнете во точка 4.2 за информација на педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Максималната концентрација во плазмата по перорална апликација се постигнува по приближно 5 часа. Апсолутната биорасположивост е приближно 20%.

Дистрибуција

Росувастин екстензивно се апсорбира во хепарот кој е примарно место за синтеза и клиренс на LDL-холестеролот. Волуменот на дистрибуција на росувастин е приближно 134 l. Околу



90% од росувастатинот се врзува за плазматските протеини (претежно за албуминот).

Биотрансформација

Росувастатин се метаболизира ограничено (околу 10%). Податоците од *in vitro* студиите со употреба на човечки хепатоцити укажуваат дека росувастатин е слаб супстрат за метаболизмот заснован на цитохром P450. CYP2C9 е главниот вклучен изоензим, додека 2C19, 3A4 и 2D6 се помалку опфатени. Главни идентификувани метаболити се N-десметил и лактонските метаболити. N-десметил е за приближно 50% помалку активен од росувастатин, додека пак лактонската форма се смета за клинички неактивна. Над 90% од инхибицијата на активноста на HMG-CoA редуктазата се должи на дејството на росувастатин.

Елиминација

Околу 90% од аплицираната доза на росувастатин се елиминира непроменета преку фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а преостанатиот дел од лекот се излачува во урината. Приближно 5% се елиминираат во непроменета форма во урината. Полуживотот на плазматска елиминација на росувастатин изнесува приближно 19 часа. Полуживотот на елиминација не се менува при апликација на повисоки дози од лекот. Средниот плазматски клиренс е приближно 50 l/час (коэффициент на варијација од 21.7%). Како и со останатите инхибитори на HMGCoA редуктаза, хепаталното преземање на росувастатин се одвива преку мембранскиот транспортен протеин OATP-C. Овој транспортер има значајна улога во хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност/не-линеарност

Системската изложеност на росувастатин се зголемува пропорционално со дозата. Не се забележани промени во фармакокинетските параметри при апликација на повеќекратни дози.

Посебни групи на популации

Возраст и пол

Не постојат клинички значајни дејства на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин. Експозиција кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија се чини дека е слична или пониска од онаа кај возрасни пациенти со дислипидемија (погледнете во точка “Педијатриска популација” погоре).

Раса

Податоците од фармакокинетските студии укажуваат на приближно двократно зголемување на средната вредност на AUC и C_{max} кај жолтата раса (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Кореанци) во споредба со припадниците на белата раса. Кај Индијците е забележано зголемување на средната вредност на AUC и C_{max} за приближно 1,3 пати. Фармакокинетската популациона анализа не покажа клинички значајни разлики во фармакокинетските параметри помеѓу припадниците на белата и на црната раса.

Ренални нарушувања

Во една студија која опфати пациенти со различен степен на ренално нарушување, со блага до умерена ренална болест, не било забележано влијание врз плазматската концентрација на росувастатин или на метаболитот N-десметил. Кај пациентите со тешко ренално нарушување ($CrCL < 30$ ml/min или 0,5 ml/s) било забележано трократно зголемување на плазматските концентрации на росувастатин и деветократно зголемување на плазматските концентрации на метаболитот N-десметил, во споредба со здравите волонтери. Стабилната плазматска концентрација на росувастатин кај пациенти на хемодијализа е за 50% повисока во однос на здравите волонтери.

Хепатални нарушувања

Во една студија која опфати пациенти со различен степен на хепатално нарушување, кај пациентите со Child-Pugh резултати помали или еднакви на 7 не било забележано зголемување на системската изложеност на росувастатин. Сепак, кај двајца пациенти со Child-Paugh резултат

од 8 и 9 било забележано најмалку двократно зголемување на системската изложеност на лекот во споредба со пациентите со понизок Child-Pugh резултат. Нема искуство кај пациенти со Child-Pugh резултат поголем од 9.

Генетски полиморфизам

Диспозиција на HMG-CoA редуктаза инхибиторите, вклучувајќи го росувастатин, вклучува OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. Кај пациенти со SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетски полиморфизам постои ризик од зголемено изложување со росувастатин. Индивидуален полиморфизам на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA се асоцирани со повисока изложеност на росувастатин (AUC) во споредба со SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC генотипови. Оваа специфична генотипизација не е установена во клиничката пракса, но за пациенти за кои се знае дека ги имаат овие видови на полиморфизам, препорачана е помала дневна доза на росувастатин.

Педијатриска популација

Не се целосно одредени фармакокинетските параметри на росувастатин кај педијатриски пациенти на возраст од 10 до 17 години, кои боледуваат од хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Една мала фармакокинетска студија со росувастатин (даден во вид на таблети) која опфаќа 18 педијатриски пациенти покажа дека изложеноста на лекот кај педијатриските пациенти е слична на изложеноста кај возрасни пациенти. Покрај тоа, резултатите укажуваат дека не треба да се очекуваат големи девијации во однос на применетата доза.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци не укажуваат на посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, генотоксичност, и карциноген потенцијал. Не се изведени посебни тестови за испитување на дејството врз hERG. Несаканите дејства кои не биле забележани за време на клиничките студии, но биле пријавени кај животни при изложување на дози слични на терапевтските дози кај луѓето се следни: Во студиите за токсичност на повеќекратна доза биле регистрирани хистопатолошки промени на црниот дроб (најверојатно асоцирани со фармаколошкото дејство на росувастатин) кај глвци, стаорци, и во помала мера со дејства врз жолчното кесе на кучињата, но не и кај мајмуните. Покрај тоа, забележана е тестикуларна токсичност кај мајмуни и кучиња при ~~високи~~ ^{повисоки} дози. Репродуктивната токсичност при дози токсични за мајката, била забележана кај стаорци, со намалена големина, тежина и преживување на младенчињата каде што системската изложеност била за неколку пати повисока од системската изложеност при терапевтски дози.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

безводна лактоза
микрокристална целулоза (E460)
кросповидон (E1202)
магнезиум стеарат (E572)
безводна колоидна силика (E551)

Филм-обвивка на таблетата

лактоза монохидрат
титаниум диоксид (E171)
макрогол 6000
основен бутилиран метакрилат кополимер



6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Природа и содржина на пакување

Блистер (перфориран блистер ОРА/АI/PVC-AI): 30 (3 x 10): филм-обложени таблети во пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

30 x 5 mg: 11-434/2

30 x 10 mg: 11-435/2

30 x 20 mg: 11-436/2

30 x 40 mg: 11-437/2

30 x 15 mg: 11-2116/2

30 x 30 mg: 11-2117/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg: 01.02.2011/09.06.2016

15 mg, 30 mg: 24.02.2012/14.09.2017

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ.

Јануари 2024



УПАТСТВО ЗА ПАЦИЕНТОТ

ROSWERA/POCBEPA 5 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPA 10 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPA 15 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPA 20 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPA 30 mg филм-обложени таблети
ROSWERA/POCBEPA 40 mg филм-обложени таблети
rosuvastatin

Пред употреба на лекот внимателно прочитајте го упатството.

- Чувајте го упатството. Можеби ќе треба да го прочитате повторно.
- Ако имате дополнителни прашања, советувајте се кај вашиот лекар или фармацевт.
- Овој лек ви е препишан вам лично и не треба да им го давате на други лица, затоа што може да им наштети дури и ако нивните симптоми се исти како и вашите.
- Доколку некое од несаканите дејства стане сериозно или ако забележите некое несакано дејство кое не е наведено во ова упатство, советувајте се со вашиот лекар или фармацевт.

Во ова упатство:

1. Што претставува лекот Росвера и за што се употребува
2. Што треба да знаете пред да го земете лекот Росвера
3. Како да го земете лекот Росвера
4. Можни несакани дејства
5. Чување и рок на употреба на лекот Росвера

- **Активна супстанција:** росувастатин. Секоја филм-обложена таблета содржи 5,21 mg, 10,42 mg, 15,62 mg, 20,83 mg, 31,25 mg или 41,66 mg росувастатин калциум (еквивалентно на 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg или 40 mg росувастатин,соодветно).
- **Помошни супстанции:** безводна лактоза, микрокристална целулоза (E460), кросповидон (E1202), магнезиум стеарат (E572) и колоидна безводна силика (E551) во јадрото на таблетата, како и лактоза монохидрат, титаниум диоксид (E171), макрогол 6000 и основен бутилиран метакрилат кополимер во филм обвивката.

Филм-обложените таблети од 5 mg се бели, округли, благо биконвексни таблети со заоблени краеве и со втиснат број 5 на едната страна.

Филм-обложените таблети од 10 mg се бели, округли, благо биконвексни таблети со заоблени краеве и со втиснат број 10 на едната страна.

Филм-обложените таблети од 15 mg се бели, округли, благо биконвексни таблети со заоблени краеве и со втиснат број 15 на едната страна.

Филм-обложените таблети од 20 mg се бели, округли таблети со заоблени краеве.

Филм-обложените таблети од 30 mg се бели, биконвексни таблети со изглед на капсула, обележани од двете страни.

Филм-обложените таблети од 40 mg се бели, биконвексни таблети со изглед на капсула.

Лекот Росвера е достапен во пакувања од 30 (3 x 10) филм-обложени таблети во перфориран блистер.

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

Име и адреса на производителот:

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словенија

1. ШТО ПРЕТСТАВУВА ЛЕКОТ РОСВЕРА И ЗА ШТО СЕ УПОТРЕБУВА

Лекот Росвера и припаѓа на групата на лекови наречени статини.

Лекот Росвера ви е препишан затоа што:

- **имате покачено ниво на холестерол во крвта.** Тоа значи дека постои **ризик за настанување на срцев или мозочен удар.** Лекот Росвера се употребува кај возрасни, адолесценти и деца над 6 годишна возраст за намалување на високи вредности на холестерол. Вашиот лекар ви препишал статин затоа што промените во начинот на исхраната и вежбањето повеќе не се доволни за да се намали нивото на холестерол до нормалните вредности. Продолжете со исхраната која го намалува холестеролот и со вежбање и за време на лекувањето со лекот Росвера.

или

- други фактори кои го зголемуваат ризикот за срцев удар, мозочен удар или слични проблеми со здравјето. Овие состојби можат да бидат предизвикани од заболување наречено атеросклероза кое настанува како резултат на создавање на масни наслаги во артериите.

Зошто е важно постојано да го земате лекот Росвера?

Лекот Росвера се употребува за намалување на нивото на масните во крвта, кои се познати како липиди, од кои најчест вид е холестеролот.

Постојат различни типови на холестерол во крвта – »лош« холестерол (LDL-C, липопротеин со ниска густина) и »добар« холестерол (HDL-C, липопротеин со висока густина).

- Лекот Росвера го намалува »лошиот« холестерол и го зголемува »добриот« холестерол.
- Лекот Росвера го спречува создавањето на »лошиот« холестерол и ја подобрува способноста на вашето тело да го отстрани од крвта.

Кај најголемиот број на луѓе, високиот холестерол не влијае на тоа како тие се чувствуваат, затоа што не дава некакви посебни симптоми. Сепак, ако не се лекува, масните наслаги може да се акумулираат во зидовите на крвните садови и да предизвикаат нивно стеснување.

Понекогаш, стеснетите крвни садови може да се запушат и на тој начин да се оневозможи снабдувањето на срцето или мозокот со крв, што ќе доведе до срцев или мозочен удар. Со намалување на нивото на холестеролот, може да се намали ризикот за појава на срцев или мозочен удар.

Потребно е да **продолжите да го земате лекот Росвера** дури и откако ќе ви се намали нивото на холестерол до неговите нормални вредности во крвта, затоа што на тој начин се **спречува повторното покачување на холестеролот и таложењето на масните наслаги.** Сепак, треба да престанете со земање на овој лек ако тоа ви го препорачал вашиот лекар или во случај да забремените.

За време на лекувањето со лекот Росвера, продолжете со соодветната исхрана со намален внес на холестерол и со вежбањето.

2. ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕД ДА ГО ЗЕМЕТЕ ЛЕКОТ РОСВЕРА

Немојте да го земате лекот Росвера:



- ако сте алергични на росувастатин или на некоја од помошните супстанции на овој лек (наведени погоре),
- ако сте бремени или доите - ако забремените за време на лекувањето со лекот Росвера, **веднаш престанете со земање на лекот и кажете му на вашиот лекар**; жените треба да внимаваат да не забременат за време на лекувањето со лекот Росвера и да користат соодветна контрацепција,
- ако имате заболување на црниот дроб,
- ако имате тешки проблеми со бубрезите,
- ако имате повторувачки или необјасниви болки во мускулите,
- ако земате комбинација на лекови со фосбувир/велпатасвир/воксилапревир (кои се употребуваат за лекување на вирусна инфекција на црниот дроб наречена хепатитис Ц)
- ако се лекувате со лек кој содржи циклоспорин (лек кој се употребува по трансплантација на органи).

Ако некое од горенаведените укажувања се однесува на вас или ако не сте сигурни, советувајте се со вашиот лекар.

Немојте да го земате лекот Росвера во доза од 30 или 40 mg (највисоките дози) ако:

- имате умерено оштетување на бубрезите (ако не сте сигурни, советувајте се со вашиот лекар),
- тироидната жлезда не ви функционира соодветно,
- сте имале или имате повторувачка или необјаслива болка во мускулите, лична или фамилијарна историја на проблеми со мускулите или претходна историја на проблеми со мускулите кога сте земале некои други лекови за намалување на холестерол,
- редовно пиете поголеми количини на алкохол,
- имате Азиско потекло (Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец, Кореец и Индиец),
- земате други лекови наречени фибрати за намалување на холестеролот.

Ако некое од горенаведените укажувања се однесува на вас или ако не сте сигурни, **повторно посветувајте се со вашиот лекар.**

Предупредувања и мерки на претпазливост

Советувајте се со вашиот лекар или фармацевт пред да го земете лекот Росвера.

Бидете особено внимателни со лекот Росвера ако:

- имате проблеми со бубрезите;
- имате проблеми со црниот дроб;
- сте имале или имате повторувачка или необјаслива болка во мускулите, лична или фамилијарна историја на проблеми со мускулите или претходна историја на проблеми со мускулите при земање на некои други лекови за намалување на холестерол, особено ако не се чувствувате добро или ако имате покачена телесна температура. Исто така, кажете му на вашиот лекар или фармацевт доколку имате мускулна слабост која е континуирана.
- редовно пиете поголеми количини на алкохол;
- тироидната жлезда не ви функционира соодветно;
- земате други лекови наменети за намалување на холестерол наречени фибрати; внимателно прочитајте го ова упатство дури и ако претходно сте земале други лекови за покачен холестерол;
- **земате лекови кои се употребуваат при ХИВ инфекција**, ритонавир заедно со лопинавир и/или атазанавир, погледнете во делот : Земање на други лекови со лекот Росвера;
- земате или во последните 7 дена сте земале лек наречен фусидична киселина (лек за лекување на бактериски инфекции) перорално или инјекционо. Комбинација на фусидична киселина и лекот Росвера може да доведе до сериозни проблеми со мускулите (рабдомиолиза).ако сте постари од 70 години (вашиот лекар ќе одбере соодветна почетна доза која ќе биде соодветна за вас);



- имате тешка респираторна слабост;
- имате Азиско потекло – Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец, Кореец и Индиец (вашиот лекар ќе одбере соодветна почетна доза на лекот Росвера која ќе биде соодветна за вас).
- ако било кога сте развиле сериозна форма на кожен исип или лупење на кожата, пликови и/или рани во устата по земање на росувастатин или други лекови кои содржат статини или пак други статини кои содржат росувастатин.
- ако имате или сте имале мијастенија (заболување кое се карактеризира со општа мускулна слабост вклучително и во некои случаи и мускули кои се користат за дишење), или окуларна мијастенија (заболување кое предизвикува слабост на мускулите на очите) затоа што статините може понекогаш да ја влошат состојбата и да доведат до појава на мијастенија (погледнете во точка 4).

Ако некое од горенаведените укажувања се однесува на вас или ако не сте сигурни:

Не земајте го лекот Росвера во доза од 30 или 40 mg (највисоките дози) и советувајте се со вашиот лекар или фармацевт пред да започнете со земање на било која доза од лекот Росвера.

Кај мал број на луѓе, статините може да имаат влијание врз функцијата на црниот дроб. Ова може да се утврди со едноставен тест преку кој се мерат нивоата на ензимите на црниот дроб во крвта. Од оваа причина, пред и за време на лекувањето со лекот Росвера, вашиот лекар ќе ви препорача да направите ваков тест (тест за определување на функцијата на црниот дроб).

Додека сте на лекување со овој лек, вашиот лекар внимателно ќе ја следи вашата здравствена состојба доколку имате шеќерна болест, или доколку постои ризик да ви се појави шеќерна болест. Постои ризик да ви се појави шеќерна болест, доколку имате високо ниво на шеќер и маснотии во крвта, имате прекумерна тежина, и имате висок крвен притисок.

Деца и адолесценти

- доколку пациентот е на возраст под 6 години: Лекот Росвера не треба да се дава на деца под 6 годишна возраст
- доколку пациентот е на возраст под 18 години: таблетите Росвера од 30 mg и 40 mg не се соодветни за употреба кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст

При терапија со росувастатин пријавени се сериозни реакции на кожата вклучително: Стивенс-Џонсонов синдром и реакција од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Веднаш прекинете ја терапијата со лекот Росвера и побарајте медицинска помош доколку забележите било кои од симптомите наведени во точка 4.

Ве молиме да се посоветуваат со лекар и тогаш кога горенаведените укажувања се однесуваат на вас, било кога во минатото.

Земање на други лекови со лекот Росвера

Ве молиме да го информирате вашиот лекар или фармацевт ако земате или ако неодамна сте земале било кој друг лек, дури и оние кои не се на лекарски рецепт.



Особено, кажете му на вашиот лекар ако земате некој од следните лекови кои содржат:

- циклоспорин (лек кој се употребува по трансплантација на органи),
- варфарин, тикагрелор или клопидогрел (или некој друг лек кој се употребува за разретчување на крвта),
- фибрати (како што се гемфиброзил или фенофибрат) или некои други лекови кои се употребуваат за намалување на холестеролот (како што е езетимиб),
- лекови за подобрување на варењето на храната (се употребуваат за неутрализирање на киселината во стомакот),

- еритромицин (антибиотик), фусидична киселина (антибиотик – за дополнителни информации погледнете подолу и во делот Предупредувања и мерки на претпазливост)
- перорални контрацептиви (пилули),
- регорафениб (лек кој се употребува за лекување на карцином)
- даролутамид (лек кој се употребува за лекување на карцином)заменска хормонска терапија,
- Било кој од следните лекови кој се употребуваат за вирусни инфекции, вклучително за ХИВ инфекција или хепатитс Ц инфекција, сам или во комбинација (погледнете во делот Предупредувања и мерки на претпазливост): ритонавир, лопинавир, атазанавир, софосбувир, воксилапревир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, веплатасвир, гразопревир, елбасвир, глекапревир, пибрентасвир.

Лекот Росвера може да ги промени дејствата на овие лекови, или овие лекови можат да го променат дејството на лекот Росвера.

Доколку мора да земате перорално фусидична киселина за терапија на бактериски инфекции, треба привремено да прекинете да го употребувате овој лек. Вашиот лекар ќе ви каже кога е безбедно да почнете повторно со терапија со лекот Росвера. Земање на лекот Росвера со фусидична киселина може во ретки случаи да доведе до мускулна слабост, осетливост или болка (рабдомиолиза). Погледнете повеќе информации во однос на рабдомиолиза во точка 4.

Земање на лекот Росвера со храна или со пијалок

Лекот Росвера може да се зема независно од храната.

Бременост и доене

Советувајте се со вашиот лекар или фармацевт пред да земете било каков лек.

Доколку сте бремени или доите, мислите дека сте бремени или доколку планирате да забремените, советувајте се со вашиот лекар или фармацевт пред да го земете овој лек.

Не го земајте лекот Росвера ако сте бремени или доите. Во случај да забремените за време на лекувањето со лекот Росвера, веднаш престанете со земање на лекот и обратете се кај вашиот лекар. Жените треба да употребуваат соодветни контрацептивни мерки за да не забременат за време на лекувањето со лекот Росвера.

Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Кај повеќето луѓе, овој лек нема влијание врз нивната способност за возење или за ракување со машини. Сепак, некои луѓе може да почувствуваат вртоглавица за време на лекувањето со лекот Росвера. Во тој случај, побарајте совет од вашиот лекар пред да возите или ракувате со машини.

Лекот Росвера содржи лактоза.

Ако вашиот лекар ви кажал дека сте нетолерантни кон некои шеќери, советувајте се со него пред да започнете со земање на овој лек.

За целосна листа на помошни супстанции, погледнете погоре во упатството.

3. КАКО ДА СЕ ЗЕМА ЛЕКОТ РОСВЕРА

Строго придржувајте се кон упатствата на лекарот. Дозите не смеете да ги менувате или лекувањето да го прекинете без да се посоветувате со лекар.

Препорачани дози

Ако го земате лекот Росвера за покачен холестерол:



Почетна доза

Препорачана почетна доза е **5 mg или 10 mg еднаш дневно**, дури и ако претходно сте земале повисока доза од некој друг статин. Изборот за висината на почетната доза ќе зависи од:

- нивото на холестеролот;
- степенот на ризик за појава на срцев или мозочен удар;
- постоењето на некој фактор кој ќе ве направи поосетливи на можните несакани дејства.

Побарајте совет од вашиот лекар или фармацевт за тоа која почетна доза на лекот Росвера е најсоодветна за вас.

Вашиот лекар може да одлучи да ви ја препорача најниската доза (5mg) ако:

- имате Азиско потекло (Јапонец, Кинез, Филипинец, Виетнамец, Кореец и Индиец),
- сте постари од 70 години,
- имате умерени проблеми со бубрезите,
- имате умерени проблеми со црниот дроб,
- постои ризик за мускулна болка (миопатија),
- имате генетска предиспозиција за зголемено ниво на росувастатин во крвта

Зголемување на дозата и максимална дневна доза

Вашиот лекар може да одлучи да ви ја зголеми дозата до максимални 40 mg дневно со цел да се постигне нормалното ниво на холестерол. Помеѓу прилагодувањето на секоја од дозите потребен е период од 4 недели.

Максимална дневна доза на Росвера е 40 mg. Оваа доза е соодветна само за пациентите со висок холестерол и висок ризик за срцев или мозочен удар кај кои не може да се постигне соодветно намалување на нивото на холестерол со пониски дози.

Ако го земате лекот Росвера за намалување на ризикот за срцев удар, мозочен удар или слични проблеми со здравјето:

Се препорачува доза од 20 mg дневно. Сепак, вашиот лекар може да одлучи да ви препорача пониска доза ако ги имате некои од гореспоменатите фактори.

Употреба кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години

Дозниот опсег кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години е од 5 mg до 20 mg еднаш дневно. Вообичаена почетна доза е 5 mg дневно и вашиот лекар може да ви ја зголеми дозата постепено со цел да ја најде соодветната доза на лекот Росвера за вас. Максимална дневна доза на лекот Росвера е 10 mg или 20 mg за деца на возраст од 6 до 17 години во зависност од состојбата која се лекува. Земајте ја вашата доза еднаш дневно. Лекот Росвера од 30 mg и 40 mg не треба да се употребува кај деца.

Земање на таблетите

Таблетите голтнете ги цели, со малку течност.

Лекот Росвера земајте го еднаш дневно, во било кој период од денот.

Потрудете се да ги земате таблетите секој ден во исто време.

Разделната линија на таблетите од 30 mg не е наменета за кршење на таблетата.

Редовни контроли на холестеролот

Важно е да одите кај вашиот лекар заради редовна контрола на холестеролот со што ќе бидете сигурни дека е постигнато и се одржува посакуваното ниво на холестерол.

Ако е потребно, вашиот лекар може да одлучи да ви ја зголеми дозата.

Ако имате чувство дека дејството на лекот е премногу силно или премногу слабо, советувајте се со вашиот лекар или фармацевт.

Ако сте земале поголема доза од лекот Росвера отколку што треба



Ако сте земале поголема доза од лекот Росвера отколку што треба, веднаш треба да побарате совет од вашиот лекар или фармацевт.

Доколку сте во болница или земате лекови заради некоја друга состојба, кажете му на медицинскиот персонал дека се лекувате со лекот Росвера.

Ако сте заборавиле да го земете лекот Росвера

Не земајте двојна доза за да ја надоместите пропуштената.

Не грижете се, само земете ја следната доза во предвиденото време.

Ако престанете да го земате лекот Росвера

Обратете се кај вашиот лекар пред да престанете да го земате лекот Росвера. Холестеролот може повторно да ви се покачи ако престанете да го земате лекот Росвера.

Ако имате дополнителни прашања во врска со употребата на овој производ, обратете се кај вашиот лекар или фармацевт.

4. МОЖНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Како и сите лекови, така и лекот Росвера може да има несакани дејства, иако не кај сите болни.

Важно е да ги имате во предвид следните несакани дејства. Тие се вообичаено благи и исчезнуваат по кратко време.

Престанете со земање на лекот Росвера и веднаш побарајте медицинска помош во случај на следните несакани дејства:

- тешко дишење, со или без отоци на лицето, усните, јазикот и/или грлото.
- отекување на лицето, усните, јазикот и/или грлото кое може да предизвика потешкотии во голтањето.
- силно чешање на кожата.

Исто така, престанете со земање на лекот Росвера и веднаш обратете се кај вашиот лекар ако почувствувате нешто од следниве симптоми:

- **невообичаена болка** во мускулите која трае подолго време од очекуваното. Мускулните симптоми се почести кај децата и адолесцентите отколку кај возрасните. Како што е случај и со другите статини, кај многу мал број на луѓе може да настанат непријатни мускулни дејства кои ретко преминуваат во потенцијално живото-загрозувачко оштетување на мускулите кое е познато како *миопатија* и се карактеризира со силна мускулна болка, мускулна слабост и темна боја на урината.
- синдром сличен на лупус (кој вклучува исип, нарушена функција на зглобовите и дејство врз белите крвни клетки).
- руптура на мускулите.
- црвени дамки на телото кои не се издигнати и кои се кружни по облик или се како мета, често со плик во средината, лупење на кожата, чиреви во устата, грлото, носот, гениталиите и очите. Овие сериозни реакции на кожата може да бидат пропратени со треска и симптоми слични на настинка (Стивенса-Понсонов синдром).
- Широко распространет исип, висока телесна температура и зголемени лимфни јазли (DRESS синдром или синдром на хиперсензитивност).

Чести можни несакани дејства (може да се јават кај 1 на 10 пациенти):

- главоболка
- стомачна болка
- запек

- мачнина
- мускулна болка
- слабост
- зашеметеност
- зголемување на количината на протеини во урината – ова вообичаено само по себе се нормализира без да има потреба од прекинување на терапијата со лекот Росвера (само при доза од 40 mg)
- шеќерна болест; постои поголема веројатност да настане доколку имате високо ниво на шеќер и маснотии во крвта, имате прекумерна тежина и висок крвен притисок. Вашиот лекар ќе ја следи вашата состојба за време на терапијата.

Помалку чести можни несакани дејства (може да се јават кај 1 на 100 пациенти):

- исип, чешање или други реакции на кожата
- зголемување на количината на протеини во урината – ова вообичаено само по себе се нормализира без да има потреба од прекинување на терапијата со Росвера (само при дози од 5 - 20 mg).

Ретки можни несакани дејства (може да се јават кај 1 на 1,000 пациенти):

- намален број на тромбоцити, што може да го зголеми ризикот за појава на модрици и крварење
- тешки алергиски реакции – отоци на лицето, усните, јазикот и/или грлото, потешкотии во голтањето и дишењето, силно чешање на кожата. **Ако мислите дека имате алергиска реакција, престанете да го земате лекот Росвера и веднаш побарајте медицинска помош**
- оштетување на мускулите кај возрасните – како мерка на претпазливост, **престанете да го земате лекот Росвера и обратете се веднаш кај вашиот лекар ако почувствувате невообичаена болка** во мускулите која трае подолго од очекуваното.
- силна болка во stomакот (воспаление на панкреасот).
- покачување на ензимите на црниот дроб во крвта

Многу ретки можни несакани дејства (може да се јават кај 1 на 10,000 пациенти):

- жолтица (пожолтување на кожата и очите)
- хепатитис (воспаление на црниот дроб)
- траги од крв во урината
- оштетувања на нервите на нозете и рацете
- болки во зглобовите
- губење на помнењето
- гинекомастија (зголемување на градите кај мажите)

Несакани дејства чија честота не може да се утврди од достапните податоци:

- мека столица
- кашлица
- недостаток на воздух
- едем (оток)
- нарушен сон, вклучувајќи несоница и ноќни кошмари
- сексуални нарушувања
- депресија
- проблеми со дишењето, вклучувајќи перзистентна кашлица и/или недостаток на воздух или покачена телесна температура
- оштетување на тетивата
- континуирана мускулна слабост
- мијастенија гравис (заболување кое предизвикува општа мускулна слабост вклучително, во некои случаи, и мускули кои се употребуваат за дишење)
- окуларна мијастенија (заболување кое предизвикува слабост на мускулите на очите)



Советувајте се со вашиот лекар доколку доживеете слабост во вашите раце или нозе која се влошува по период на активност, двојно гледање или спуштање на очните капаци, отежнато голтање, или губење на здив.

Пријавување на несакани дејства

Ако забележите какво било несакано дејство, треба да го известите Вашиот лекар или фармацевт. Тоа го вклучува и секое можно несакано дејство кое не е наведено во ова упатство. Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите и во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

5. ЧУВАЊЕ И РОК НА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ РОСВЕРА

Начин на чување

Лекот чувајте го на места недостапни за децата!

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.
Не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

Рок на употреба

Лекот не смее да се употребува по датумот на истекот на рокот на употреба што е наведен на пакувањето.

Рокот на употреба се однесува на последниот ден од наведениот месец.

Не фрлајте никакви лекови во отпадна вода или домашен отпад. Прашајте го вашиот фармацевт како да ги фрлите лековите што повеќе не ги користите. Овие мерки ќе помогнат заштита на животната средина.

Начин на издавање на лекот

Лекот може да се издава во аптека само на рецепт (P).

Датум на последна ревизија на внатрешното упатство
Јануари 2024

Број на одобрение за ставање на лек во промет

30 x 5 mg: 11-434/2 од 09.06.2016
30 x 10 mg: 11-435/2 од 09.06.2016
30 x 20 mg: 11-436/2 од 09.06.2016
30 x 40 mg: 11-437/2 од 09.06.2016
30 x15 mg: 11-2116/2 од 14.09.2017
30 x 30 mg: 11-2117/2 од 14.09.2017

