

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Paravano[®], 5 mg, film tablete
Paravano[®], 10 mg, film tablete
Paravano[®], 20 mg, film tablete

INN: rosuvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži:
rosuvastatin 5 mg
(u obliku rosuvastatin-kalcijuma)

1 film tableta sadrži:
rosuvastatin 10 mg
(u obliku rosuvastatin-kalcijuma)

1 film tableta sadrži:
rosuvastatin 20 mg
(u obliku rosuvastatin-kalcijuma)

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1..

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Paravano, 5 mg, film tableta: okrugle, bele, bikonveksne film tablete.

Paravano, 10 mg, film tableta: okrugle, bele, bikonveksne film tablete.

Paravano, 20 mg, film tableta: okrugle, bele, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija hiperholesterolemije

Odrasli, adolescenti i deca uzrasta od 6 godina i starija sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa uključujući i heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili mešovitom dislipidemijom (tip IIb) kao dodatak dijeti kada nije dovoljan odgovor na dijetu i druge nefarmakološke terapije (npr. fizička aktivnost, smanjenje telesne mase).

Odrasli, adolescenti i deca uzrasta od 6 godina i starija sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom kao dodatak dijeti i drugim terapijama za smanjenje koncentracije lipida (npr. afereza LDL) ili ako takve terapije nisu primerene.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata kod kojih je procenjeno da imaju visoki rizik od prvog kardiovaskularnog događaja (videti odeljak 5.1), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

4.2. Doziranje i način primene

Pre započinjanja terapije, pacijent treba da se podvrgne standardnoj dijeti za smanjivanje koncentracije holesterola koju treba nastaviti i tokom terapije. Ovu dozu treba individualno prilagoditi prema ciljevima terapije i odgovoru pacijenta, korišćenjem aktuelnih smernica za terapiju.

Paravano se može davati u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka.

Terapija hiperholesterolemije

Preporučena početna doza je jedna film tableta od 5 mg ili 10 mg jednom dnevno, i uzima se oralnim putem kod pacijenata koji ranije nisu primali statine i kod onih koji prelaze sa terapije drugim inhibitorima HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze, treba uzeti u obzir individualnu koncentraciju holesterola kod pacijenta, kao i budući kardiovaskularni rizik, kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (videti u nastavku).

Ako je potrebno prilagođavanje sledećoj većoj dozi se može izvršiti posle 4 nedelje od početne terapije (videti odeljak 5.1).

Zbog povećane stope prijavljivanja neželjenih reakcija pri primeni doze od 40 mg u poređenju sa ostalim dozama (videti odeljak 4.8), konačnu titraciju do maksimalne dnevne doze od 40 mg treba razmotriti samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (posebno kod onih sa porodičnom hiperholesterolemijom), koji svoj terapijski cilj ne postižu sa 20 mg, i kod kojih će se raditi rutinsko praćenje (videti odeljak 4.4). Kada se uvodi doza od 40 mg preporučuje se nadzor lekara specijaliste.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U studiji smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja, korišćena je doza od 20 mg dnevno (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Upotreba kod dece treba da bude pod nadzorom lekara specijaliste.

Deca i adolescenti uzrasta od 6 do 17 godina (< II - V stadijum po *Tanner-u*)

Heterozigotna porodična hiperholesterolemija

Kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uobičajena početna doza je 5 mg dnevno.

- Kod dece uzrasta od 6 do 9 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajeni raspon doze je od 5 do 10 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Nije ispitana bezbednost i efikasnost doze veće od 10 mg kod ove populacije.
- Kod dece uzrasta od 10 do 17 godina sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uobičajeni raspon doze je 5 do 20 mg jednom dnevno, primenjeno oralnim putem. Nije ispitana bezbednost i efikasnost doze veće od 20 mg kod ove populacije.

Titraciju treba sprovesti prema individualnom odgovoru i podnošljivosti leka kod pedijatrijskih pacijenata, kako je navedeno u preporukama za terapiju pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.4).

Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za smanjenje koncentracije holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

Homozigotna porodična hiperholesterolemija

Kod dece uzrasta od 6 do 17 godina sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, preporučena maksimalna doza je 20 mg jednom dnevno.

Početna doza od 5 do 10 mg jednom dnevno, zavisno od uzrasta, telesne mase i prethodne primene statina se preporučuje. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno treba sprovesti u skladu sa individualnim odgovorom i podnošljivošću leka kod pedijatrijskih pacijenata, kao što je preporučeno preporukama za terapiju pedijatrijske populacije (videti odeljak 4.4). Deca i adolescenti treba da budu na standardnoj dijeti za smanjenje koncentracije holesterola pre započinjanja terapije rosuvastatinom; ova dijeta treba da bude nastavljena i tokom terapije rosuvastatinom.

Postoji ograničeno iskustvo sa drugim dozama osim sa 20 mg, u ovoj populaciji.

Pojedinačna doza od 40 mg nije pogodna za primenu kod pedijatrijskih pacijenata.

Deca mlađa od 6 godina

Bezbednost i efikasnost primene kod dece mlađe od 6 godina nisu ispitivani. Prema tome, primena leka Paravano se ne preporučuje kod dece mlađe od 6 godina.

Primena kod starijih pacijenata

Kod pacijenata starijih od 70 godina, preporučuje se početna doza od 5 mg (videti odeljak 4.4). Nisu potrebna druga prilagođavanja doze u odnosu na godine.

Doziranje kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega.. Preporučena početna doza je 5 mg kod pacijenata sa umerenom oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min). Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenom oštećenjem funkcije bubrega. Primena rosuvastatina u svim dozama kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega je kontraindikovana (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Nije bilo povećanja sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa skorom *Child-Pugh* od 7 ili manjim. Međutim, povećana sistemska izloženost je zabeležena kod pacijenata sa skorom *Child-Pugh* 8 i 9 (videti odeljak 5.2). Kod ovih pacijenata treba proceniti i funkciju bubrega (videti odeljak 4.4). Nema iskustava sa pacijentima koji imaju skor *Child-Pugh* preko 9. Lek Paravano je kontraindikovan kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa

Veća sistemska izloženost je zabeležena kod pacijenata azijskog porekla (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2). Za pacijente azijskog porekla preporučuje se početna doza od 5 mg. Kod ovih pacijenata, doza od 40 mg je kontraindikovana.

Genetski polimorfizam

Određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove specifične tipove polimorfizma preporučuje se manja doza leka Paravano.

Doziranje kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatije

Kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za razvoj miopatiju preporučuje se početna doza od 5 mg (videti odeljak 4.4).

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod nekih od ovih pacijanata (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena drugih lekova

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući i rabdomiolizu) je povećan kada se rosuvastatin daje u kombinaciji sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina usled interakcija sa transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili

tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5). Kad god je moguće, trebalo bi razmotriti primenu drugih lekova i ukoliko je neophodno, razmotriti mogućnost privremenog prekida terapije rosuvastatinom. U situacijama kada je primena ovih lekova u kombinaciji sa rosuvastatinom neizbežna, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika ovakve terapije i pažljivo prilagoditi dozu rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Lek Paravano je kontraindikovan:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na rosuvastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre uključujući i neobjašnjivo, perzistentno povećanje vrednosti transaminaza u serumu kao i svako povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je veće od 3 puta od gornje granice normalne (GGN) vrednosti,
- kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min),
- kod pacijenata sa miopatijom,
- kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin,
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije.

Doza od 40 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za miopatiju/rabdomiolizu.

U ove faktore spadaju:

- umereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min),
 - hipotiroidizam,
 - postojanje lične ili porodične istorije naslednih mišićnih bolesti,
 - prethodna istorija mišićne toksičnosti pri primeni drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata,
 - zloupotreba alkohola,
 - situacije kada može da dođe do povećanja koncentracije leka u plazmi,
 - pacijenti azijskog porekla,
 - istovremena upotreba fibrata.
- (videti odeljke 4.4; 4.5 i 5.2)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Uticaji na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom i uglavnom tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata koji su primali veće doze rosuvastatina, posebno doze od 40 mg, i u većini slučajeva je bila prolazna i periodična. Nije dokazano da je proteinurija pokazatelj akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (videti odeljak 4.8). U postmarketinškom periodu, incidenca prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg. Potrebno je razmotriti procenu funkcije bubrega tokom rutinskog praćenja pacijenata koji primaju dozu leka od 40 mg.

Uticaj na skeletne mišiće

Kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, bez obzira na dozu, a posebno pri dozama većim od 20 mg, zabeleženo je delovanje na skeletne mišiće, kao npr. mialgija, miopatija i retko rabdomioliza. Veoma retki slučajevi rabdomiolize zabeleženi su pri primeni ezetimiba u kombinaciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija (videti odeljak 4.5) i savetuje se oprez kod kombinovane upotrebe ovih lekova.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca prijavljivanja rabdomiolize povezane sa upotrebom rosuvastatina u postmarketinškom periodu, veća je pri primeni doze od 40 mg.

Merenje vrednosti kreatin kinaze

Merenje vrednosti kreatin kinaze (CK) ne preporučuje se nakon naporne fizičke aktivnosti ili u prisustvu nekog drugog faktora koji može dovesti do povećanja vrednosti što može dovesti do pogrešnog tumačenja rezultata. Ako su vrednosti CK značajno povećane pre uvođenja terapije (više od pet puta od gornje granice

normalnih vrednosti) ovaj parametar treba proveriti posle 5-7 dana da bi se potvrdili rezultati. Ako ponovljeni test pre uvođenja terapije pokaže da je CK više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti, terapiju ne treba ni započinjati.

Pre terapije

Rosuvastatin, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba primenjivati uz oprez kod pacijenta sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolizu. U ove faktore spadaju:

- oštećenje funkcije bubrega, hipotiroidizam,
- lična ili porodična istorija naslednih mišićnih poremećaja,
- prethodna istorija mišićne toksičnosti sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze ili fibratom,
- zloupotreba alkohola,
- starije životno doba preko 70 godina,
- situacije u kojima može da dođe do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena upotreba fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako su nivoi CK značajno povećane pre uvođenja terapije (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) onda terapiju ne treba ni započinjati.

Tokom terapije

Od pacijenata treba tražiti da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčenje mišića, posebno ako su povezani sa slabošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata treba meriti vrednosti CK. Terapiju treba prekinuti ako su nivoi CK značajno povećane (više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i ako su vrednosti CK više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti)). Ako se simptomi povuku i vrednosti CK vrata na normalu, treba razmisliti o ponovnom uvođenju rosuvastatina ili alternativnog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi, uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje vrednosti CK kod pacijenata bez simptoma nije neophodno. Zabeleženi su veoma retki izveštaji o imunske-posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vreme ili nakon terapije statinima, uključujući rosuvastatin. IMNM je klinički okarakterisana proksimalnom mišićnom slabošću i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije dokazan povećan uticaj na skeletne mišiće kod malog broja pacijenata koji su primali rosuvastatin uz prateću terapiju. Međutim, povećana incidenca miozitisa i miopatije jeste zabeležena kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze uz derivate fibrinske kiseline, uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antifungalne lekove, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se primenjuje istovremeno sa nekim od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Prema tome, ne preporučuje se kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila. Korist od dodatnog smanjenja koncentracije lipida pri kombinovanoj primeni rosuvastatina sa fibratima ili niacinom treba pažljivo proceniti u odnosu na potencijalne rizike pri primeni takve kombinacije. Doza od 40 mg je kontraindikovana sa istovremenom upotrebom fibrata (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Ne sme se istovremeno primenjivati rosuvastatin i fusidinska kiselina sistemski primenjena ili tokom 7 dana po prestanku terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke smrtno slučajeve) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju (videti odeljak 4.5). Pacijente treba savetovati da odmah zatraže medicinski savet ukoliko primete bilo koji simptom mišićne slabosti, bol ili napetost u mišićima. Terapija statinima se može nastaviti sedam dana posle poslednje doze fusidinske kiseline. U posebnim okolnostima kada je produžena sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, npr. u terapiji teških infekcija, može se razmotriti istovremena primena leka Paravano i fusidinske kiseline i to zavisno od slučaja i pod strogim medicinskim nadzorom.

Lek Paravano ne treba primenjivati kod pacijenata sa akutnim, teškim stanjima koja ukazuju na miopatiju ili predisponiraju razvoj insuficijencije bubrega usled rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolisani epileptični napadi).

Uticaj na funkciju jetre

Kao i sve druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, lek Paravano treba uz oprez primenjivati kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju u istoriji oboljenje jetre..

Preporučuje se provera funkcije jetre pre započinjanja terapije i 3 meseca nakon započinjanja terapije. Ukoliko su vrednosti transaminaza u serumu više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti, treba prekinuti terapiju lekom Paravano ili smanjiti dozu. Incidenca teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom sastoje od povećanih vrednosti transaminaza jetre) u postmarketinškom periodu veća je pri primeni doze od 40 mg.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je izazvana hipotiroidizmom ili nefrotskim sindromom, pre uvođenja terapije lekom Paravano treba lečiti osnovnu bolest.

Rasa

Rezultati farmakokinetičkih studija su pokazali da je veća izloženost kod pacijenata azijskog porekla u poređenju sa pripadnicima bele rase (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Prilikom istovremene primene rosuvastatina i inhibitora proteaza u kombinaciji sa ritonavirom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od smanjenja koncentracije lipida primenom leka Paravano kod HIV pozitivnih pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza i potencijala za povećanje koncentracije rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja terapije i tokom titriranja doze leka Paravano kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije pažljivo prilagođena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaza (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća kod upotrebe nekih statina, posebno pri dugotrajnim terapijama (videti odeljak 4.8). Karakteristike ove bolesti uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povećanom telesnom temperature). Ako se sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Dijabetes melitus

Neki dokazi ukazuju da statini kao klasa lekova mogu povećati koncentraciju glukoze u krvi kod pacijenata sa rizikom za razvoj dijabetesa, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Međutim, redukcija vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba prekidati terapiju statinima. Pacijente sa povećanim rizikom (koncentracija glukoza natašte 5,6 mmol/L do 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim vodičima.

U JUPITER studiji, zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa 2,8% u grupi pacijenata koja je primala rosuvastatin i 2,3% u placebo grupi, uglavnom kod pacijenata sa koncentracijom glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/L.

Pedijatrijska populacija

Procena linearnog rasta (visina), telesne mase, BMI (indeks telesne mase), i sekundarnih karakteristika polnog sazrevanja prema Tanerovoj skali kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin, je ograničena na period od 2 godine. Posle dve godine terapije tokom studije, nije registrovan uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju kod dece i adolescenata u kojoj su deca i adolescenti primali rosuvastatin 52 nedelje, povećanja vrednosti kreatin kinaze (CK) više od deset puta od gornje granice normalnih vrednosti i mišićni simptomi posle vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti primećeni su češće u poređenju sa posmatranjima u kliničkim ispitivanjima kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Pomoćne supstance

Lek Paravano sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj istovremeno primenjenih lekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina uključujući i transportni protein za hepatičko preuzimanje OATP1B1 i efluksni transportni protein BCRP. Istovremena primena leka Paravano sa lekovima koji deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanja rizika od nastanka miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 -Tabelu 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije rosuvastatina i ciklosporina, vrednosti PIK rosuvastatina bile su u proseku 7 puta veće nego kod vrednosti zabeleženih kod zdravih dobrovoljaca (videti Tabelu 1). Primena rosuvastatina je kontraindikovana kod pacijenata na istovremenoj terapiji ciklosporinom (videti odeljak 4.3). Istovremena primena nije uticala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaze: Iako tačan mehanizam interakcije nije poznat, istovremeno davanje inhibitora proteaze može snažno da poveća izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Na primer, u jednoj farmakokinetičkoj studiji, istovremeno davanje 10 mg rosuvastatina i fiksne kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira) zdravim dobrovoljcima bilo je povezano sa približno trostrukim povećanjem vrednosti PIK rosuvastatina odnosno, sedmostrukim povećanjem vrednosti C_{max} rosuvastatina. Prema tome, istovremena primena leka Paravano i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle pažljivog prilagođavanja doze leka Paravano na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 4.2, 4.4 i 4.5 - Tabelu 1).

Gemfibrozil i drugi lekovi za smanjenje koncentracije lipida: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila, dovodila je do dvostrukog povećanja vrednosti C_{max} i PIK rosuvastatina (videti odeljak 4.4). Na osnovu podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se nikakva relevantna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može doći do farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) kojima se smanjuje koncentracija lipida ($\geq 1g/dan$) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze, verovatno zbog toga što mogu da prouzrokuju miopatiju i kada se daju kao monoterapija. Kontraindikovano je primena doze rosuvastatina od 40 mg zajedno sa fibratima (videti odeljke 4.3 i 4.4). Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti dozom od 5 mg.

Ezetimib: Istovremena primena 10 mg leka Paravano i 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja vrednosti PIK rosuvastatina 1,2 puta kod osoba sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Ne može se isključiti farmakodinamska interakcija, u smislu neželjenih dejstava, između rosuvastatina i ezetimiba (videti odeljak 4.4).

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina sa antacidnom suspenzijom koja sadrži aluminijum i magnezijum hidroksid dovodi do smanjenja koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50 %. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene leka Paravano. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

Eritromicin: Istovremena primena leka Paravano i eritromicina dovela je do smanjenja vrednosti PIK za 20% i smanjenja vrednosti C_{max} rosuvastatina za 30%.. Ova interakcija može da bude izazvana povećanim motilitetom creva do koje dovodi eritromicin.

Enzimi citohroma P450: Rezultati iz *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, niti induktor izoenzima citohroma P450. Uz to, rosuvastatin se sporo metaboliše putem ovih izoenzima. Zato se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu zabeležene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina, flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (videti takođe Tabelu 1): U situacijama kada je neophodno primeniti rosuvastatin sa drugim lekovima za koje je poznato da dovode do povećane izloženosti rosuvastatinu, treba prilagoditi dozu rosuvastatina. Ukoliko je očekivano povećanje izloženosti (vrednosti PIK) dva i više puta treba započeti lečenje sa 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu rosuvastatina treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne pređe očekivanu izloženost prilikom primene 40 mg rosuvastatina bez lekova sa kojima bi mogao da stupi u interakciju, na primer doza od 20 mg rosuvastatina sa gemfibrozilom (povećanje 1,9 puta) i doza od 10 mg rosuvastatina u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (povećanje 3,1 puta).

Tabela 1: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (vrednosti PIK; po opadajućoj vrednosti) iz objavljenih kliničkih studija

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 meseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/dasabuvir 400 mg BID, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta↑
Glecaprevir 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↑
Klopidogrel 300 mg inicijalna doza, i 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna 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, pojedinačna doza	1,4 puta↑
Dronedaron 400 mg BID	Nije dostupno	1,4 puta↑
Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta↑ **
Ezetimib 10 mg OD, 14 dana	10 mg OD, 14 dana	1,2 puta↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg TID, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg OD, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔

Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20% ↓
Baikalin 50 mg TID, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47% ↓
* Podaci dati u formatu x-puta promena predstavlja jednostavan odnos između koadministracije i primene samo rosuvastatina. Podaci prikazani kao % promena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je označeno kao “↑“, bez promene „↔“, smanjenje “↓“ ** Nekoliko studija interakcija izvedeno je sa različitim dozama rosuvastatina, tabela prikazuje najznačajniji odnos. OD= jednom dnevno; BID= dva puta dnevno; TID= tri puta dnevno; QID=četiri puta dnevno		

Uticaj rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove

Antagonisti vitamina K: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titriranje doze rosuvastatina kod pacijenata koji istovremeno primaju i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja internacionalnog normalizovanog koeficijenta (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Prekid ili smanjivanje doze rosuvastatina može da dovede do smanjenja INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrednosti INR.

Oralni kontraceptivi/hormonska supstituciona terapija (HST): Istovremena primena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovela je do povećanja vrednosti PIK etinil estradiola od 26% i norgestrela od 34%. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba imati na umu kada se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka za ispitanike koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HST pa se ne mogu isključiti slična dejstva. Međutim, ova kombinacija je bila intenzivno korišćena u kliničkim ispitivanjima, i podnošljivost je bila dobra.

Drugi lekovi:

Digoksin: Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcije, ne očekuje se klinički relevantna interakcija sa digoksinom.

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcija rosuvastatina i fusidinske kiseline. Rizik od nastanka miopatije, uključujući rabdomiolizu može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije još uvek nije poznat (bilo da je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili se radi o obe). Postoje izveštaji o rabdomiolizi (uključujući i smrtne slučajeve) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je sistemska terapija fusidinskom kiselinom neophodna, terapiju lekom Paravano treba prekinuti tokom terapije fusidinskom kiselinom (videti takođe odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih. Step interakcija kod pedijatrijske populacije nije poznat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Paravano je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja..

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće kontraceptivne mere.

Budući da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti terapije tokom trudnoće. Studije na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ako pacijentkinja zatrudni tokom upotrebe ovog leka, terapiju treba odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mleku ženki pacova. Nema podataka o izlučivanju u mleku kod ljudi (videti odeljak 4.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja rosuvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Međutim, na osnovu farmakodinamskih svojstava, malo je verovatno da rosuvastatin utiče na ove sposobnosti. Tokom upravljanja vozilima ili mašinama, treba uzeti u obzir da tokom terapije može doći do pojave vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije na lek koje se javljaju pri primeni rosuvastatina su obično blage i prolazne. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% pacijenata lečenih rosuvastatinom prestalo je da uzima terapiju zbog neželjenih reakcija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Na osnovu kliničkih podataka dobijenih u kliničkim studijama i obimnog post-marketinškog iskustva, naredna tabela daje pregled profila neželjenih reakcija rosuvastatina. Navedene neželjene reakcije klasifikovane su na osnovu učestalosti i klase sistema organa.

Učestalost neželjenih reakcija klasifikovana je na sledeći način: Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2. Neželjene reakcije na osnovu podataka iz kliničkih studija i postmarketinškog iskustva

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			Reakcije preosetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	<i>Dijabetes mellitus¹</i>				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja Vrtoglavica			Polineuropatija Gubitak memorije	Periferna neuropatija Poremećaji spavanja (uključujući insomniju i noćne more)
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>					Kašalj Dispnea
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Konstipacija Nauzeja Abdominalni bol		Pankreatitis		Dijareja
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>			Povećane vrednosti transaminaza	Žutica Hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Pruritus Raš Urtikaria			<i>Stevens-Johnson sindrom</i>
<i>Poremećaji</i>	Mialgija		Miopatija	Artralgija	Poremećaji na

Klasa sistema organa	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			(uključujući miozitis) Rabdomioliza Sindrom sličan lupusu Ruptura mišića		nivou tetiva, ponekad komplikovani rupturama Imunski-posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Astenija				Edem
¹ Učestalost će zavisići od prisustva ili odsustva faktora rizika (koncentracija glukoze u krvi pre obroka $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m ² , povećana koncentracija trigliceridi, hipertenzija u istoriji bolesti).					

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih reakcija na lek ima tendenciju da bude dozno zavisna.

Uticaj na funkciju bubrega: kod pacijenata kod kojih je primenjivan rosuvastatin, zabeležena je proteinurija, detektovana test trakom, pretežno tubularnog porekla. Promene vrednosti proteina u urinu od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“, sve do „++“ ili više, zabeležene su kod <1% pacijenata tokom terapije dozama od 10 i 20 mg, i kod približno 3% pacijenata koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“ do „+“ zabeležen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili potpuno spontano nestaje sa nastavkom terapije. Pregled podataka iz kliničkih ispitivanja i postmarketinško iskustvo nisu otkrili uzročnu povezanost između proteinurije i akutne, odnosno progresivne bolesti bubrega.

Hematurija je takođe zabeležena kod pacijenata lečenih rosuvastatinom, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je ova pojava retka.

Uticaj na skeletne mišiće: Uticaj na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i retko rabdomioliza sa akutnom insuficijencijom bubrega ili bez nje, zabeležena su kod pacijenata lečenih svim dozama rosuvastatina, ali posebno dozama koje su veće od 20 mg.

Dozno zavisno povećanje vrednosti CK zabeleženo je kod pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni. Ako su vrednosti CK povećan više od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti), terapiju treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

Uticaj na funkciju jetre: Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze zabeleženo je dozno-zavisno povećanje vrednosti transaminaza kod malog broja pacijenata koji uzimaju rosuvastatin; većina ovih slučajeva bili su blagi, asimptomatski i prolazni.

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene pri upotrebi nekih statina:

Seksualna disfunkcija.

U izuzetnim slučajevima javlja se intersticijalna bolest pluća, posebno kod dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, teških bubrežnih događaja i teških hepatičkih događaja (koji se uglavnom ispoljavaju povećanjem vrednosti transaminaza jetre) veća je pri primeni doze od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U jednom kliničkom ispitivanju koje je trajalo 52 nedelje, primećeno je da se porast vrednosti kreatin kinaze (CK) (više od deset puta od gornje granice normalnih vrednosti) isimetrično u mišićima nakon vežbanja ili povećane fizičke aktivnosti češće javljaju kod dece i adolescenata nego kod odraslih (videti odeljak 4.4). U svakom drugom pogledu, bezbednosni profil rosuvastatina kod dece i adolescenata je bio sličan bezbednosnom profilu kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoji posebna terapija u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i ako je potrebno uvesti i druge suportivne mere. Treba pratiti funkciju jetre i vrednosti CK. Malo je verovatno da hemodijaliza može biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: sredstva koja smanjuju lipide u serumu (hipolipemici); inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC šifra: C10AA07

Mehanizam dejstva

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzim koji ograničava brzinu kojom se konvertuje 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursor holesterola. Primarno mesto dejstva rosuvastatina je jetra, ciljni organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelija i povećava preuzimanje i katabolizam LDL i inhibira hepatičku sintezu VLDL, smanjujući na taj način ukupni broj čestica VLDL i LDL.

Farmakodinamska dejstva

Rosuvastatin smanjuje vrednosti povećanog LDL holesterola (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*, LDL-C), ukupni holesterol i trigliceride, a povećava vrednosti HDL holesterola (engl. *High Density Lipoprotein-Cholesterol*, HDL-C). On takođe smanjuje vrednosti apolipoproteina B (ApoB), *non*-HDL holesterola (engl. *Non-high-density lipoprotein cholesterol*, *non*-HDL-C), VLDL holesterola (VLDL-C), VLDL triglicerida i povećava vrednosti apolipoproteina (ApoA-I) (videti Tabelu 3). Rosuvastatin takođe smanjuje koeficijente LDL holesterol /HDL holesterol, ukupni holesterol/HDL holesterol i *non*-HDL holesterol/HDL holesterol kao i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3: Odgovor na terapiju kod pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) u zavisnosti od doze (prilagođena srednja vrednost promene u procentima u odnosu na početne vrednosti)

Doza	N	LDL-C	Ukupan-C	HDL-C	TG	Non-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

Terapijsko dejstvo se postiže u roku od nedelju dana po započinjanju terapije, a 90% maksimalnog dejstva se postiže posle 2 nedelje. Maksimalno dejstvo se obično postiže u roku od 4 nedelje, i nakon toga se održava.

Klinička efikasnost i podnošljivost

Rosuvastatin je efektivan kod odraslih sa hiperholesterolemijom, sa hipertrigliceridemijom ili bez nje, nezavisno od rase, pola, ili uzrasta u posebnim populacijama kao što su dijabetičari, ili pacijenti sa familijarnom hiperholesterolemijom.

U objedinjenim podacima studija treće faze, pokazano je da je efikasan za lečenje većine pacijenata koji imaju hiperholesterolemiju tipa IIa i IIb (srednja predterapijska vrednost LDL-C oko 4,8 mmol/L) po ciljnim vrednostima koje je definisalo Evropsko udruženje za aterosklerozu (EAS; 1998); otprilike 80% pacijenata lečenih dozom od 10 mg dostiglo je ciljne vrednosti EAS za LDL-C (<3 mmol/L).

U jednoj velikoj studiji, 435 pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom dobijali su rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po dizajnu studije sa forsiranom titracijom. Sve doze su pokazale povoljno dejstvo na parametre lipida i terapiju do ciljnih vrednosti. Nakon titraciji do dnevne doze od 40 mg (12 nedelja terapije), koncentracija LDL-C je smanjen za 53%. 33% pacijenata je dostiglo vrednosti iz smernica EAS za LDL-C (<3 mmol/L).

U jednom otvorenom ispitivanju sa forsiranom titracijom, ispitivana su 42 pacijenta (uključujući 8 pedijatrijskih pacijenata) sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom da se utvrdi njihov odgovor na rosuvastatin od 20 do 40 mg. U celoj ovoj populaciji, srednje smanjenje vrednosti LDL-C iznosilo je 22%.

U kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, pokazano je da rosuvastatin ima dodatno dejstvo na smanjenje vrednosti triglicerida kada se koristi u kombinaciji sa fenofibratom, kao i na povećanje koncentracije HDL-C kada se koristi u kombinaciji sa niacinom (videti odeljak 4.4).

U multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji (METEOR), 984 pacijenata životnog doba između 45 i 70 godina, i sa malim rizikom od koronarne bolesti srca (koja se definiše kao Framinghamski rizik <10% u periodu od 10 godina), sa srednjom vrednošću LDL-C od 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), ali sa subkliničkom aterosklerozom (koja se definiše kao zadebljanje *intima-media* karotidnih arterija; *Carotid Intima Media Thickness*/CIMT) randomizovani su da primaju 40 mg rosuvastatina jednom dnevno ili placebo tokom 2 godine. Rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije do maksimalne CIMT vrednosti (na 12 tačaka na karotidnoj arteriji) u poređenju sa placebom za -0,0145 mm/godišnje [interval pouzdanosti 95%: -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Promene u odnosu na početne vrednosti iznosila je -0,0014 mm/godišnje (-0,12%/godišnje (nije statistički značajno)) za rosuvastatin u poređenju sa progresijom od +0,0131 mm/godišnje (1,12%/godišnje (p<0,0001)) za placebo. Nije pokazana direktna korelacija između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja. Populacija obuhvaćena studijom METEOR je imala mali rizik za koronarnu bolest srca, i ne predstavlja ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo kod pacijenata sa teškom hiperholesterolemijom koji imaju visok kardiovaskularni rizik (videti odeljak 4.2).

Opravdanost korišćenja statina u primarnoj prevenciji: U Intervencijskoj Studiji Procene Rosuvastatina (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*, JUPITER), uticaj rosuvastatina na pojavu velikih aterosklerotičnih kardiovaskularnih (KV) bolesti je procenjen kod 17802 muškaraca (životnog doba ≥ 50 godina) i žena (životnog doba ≥ 60 godina).

Ispitanici u studiji su nasumično raspoređeni u placebo grupu (n=8901) ili u grupu koja je uzimala rosuvastatin 20 mg jednom dnevno (n=8901) i praćeni su u proseku 2 godine.

Koncentracija LDL-holesterola je smanjena za 45% ($p < 0,001$) u grupi koja je uzimala rosuvastatin u poređenju sa placebo grupom.

U *post-hoc* analizi podgrupe ispitanika sa visokim rizikom sa osnovnim *Framingham* skorom za rizik $> 20\%$ (1558 ispitanika) postojalo je značajno smanjenje u kombinovanom ishodu koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,028$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika na 1000 pacijenata-godina je bilo 8,8. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj visoko rizičnoj grupi ($p = 0,193$). U *post-hoc* analizi podgrupe ispitanika sa visokim rizikom (ukupno 9302 ispitanika) sa osnovnim SCORE rizikom $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili učesnici stariji od 65 godina) postojalo je značajno smanjenje u kombinovanom primarnom parametru efikasnosti koji je obuhvatao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika je bilo 5,1 na 1000 pacijenata-godina. Ukupan mortalitet je bio nepromenjen u ovoj grupi visokog rizika ($p = 0,076$).

U JUPITER studiji, 6,6% pacijenata koji su primali rosuvastatin i 6,2% pacijenata koji su primali placebo prekinuli su upotrebu lekova u studiji zbog neželjenih reakcija. Najčešće neželjene reakcije koje su dovodile do prestanka terapije su: mialgija (0,3% rosuvastatin grupa, 0,2% placebo grupa), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin grupa, 0,02% placebo grupa) i osip (0,02% rosuvastatin grupa, 0,03% placebo grupa). Najčešće neželjene reakcije sa učestalošću pojavljivanja većom ili jednakom placebo bile su infekcije urinarnog trakta (8,7% rosuvastatin grupa, 8,6% placebo grupa), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin grupa, 7,2% placebo grupa), bol u leđima (7,6% rosuvastatin grupa, 6,9% placebo grupa) i mialgija (7,6% rosuvastatin grupa, 6,6% placebo grupa).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slepoj, randomiziranoj, multicentričnoj, placebo-kontrolisanoj, 12-nedeljnoj studiji (n=176, 97 dečaka i 79 devojčica) koja je praćena 40-nedeljnom (n=173, 96 muškaraca i 77 žena), otvorenom, fazom sa titracijom doze rosuvastatina, pacijenti uzrasta od 10 do 17 godina (*Tanner* stadijum II-V, devojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od prvog menstrualnog ciklusa) sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, uzimali su rosuvastatin 5 mg, 10 mg ili 20 mg ili placebo jednom dnevno tokom 12 nedelja, a onda su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno tokom 40 nedelja. Na početku studije, približno 30% pacijenata je bilo uzrasta između 10-13 godina i približno 17% je bilo u *Tanner* stadijumu II, 18% u *Tanner* stadijumu III, 40% u *Tanner* stadijumu IV i 25% u *Tanner* stadijumu V.

Koncentracija LDL holesterol je bila smanjena za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina, u poređenju sa 0,7% pri uzimanju placeba.

U nastavku studije, nakon 40 nedelja otvorenog praćenja, sa maksimalnom dozom od 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 pacijenata (40,5%) su postigli ciljanu koncentraciju LDL holesterola manju od 2,8 mmol/L.

Posle 52 nedelje terapije u okviru studije, nije uočen uticaj na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti odeljak 4.4). Ova studija (n=176) nije pogodna za poređenje retkih neželjenih reakcija.

Rosuvastatin je takođe ispitivan u dvogodišnjoj, otvorenoj studiji titracije do ciljnih vrednosti, u kojoj je učestvovalo 198 dece sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta od 6 do 17 godina (88 dečaka i 110 devojčica, *Tanner* stadijum $< \text{II-V}$). Početna doza za sve pacijente je bila 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. Kod pacijenata uzrasta od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze

od 10 mg jednom dnevno, a kod pacijenata uzrasta od 10 do 17 godina (n = 134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Posle 24 meseca terapije rosuvastatinom, prosečno smanjenje metodom najmanjih kvadrata izraženo u procentima u odnosu na početne vrednosti za LDL holesterol je bilo -43% (početna vrednost: 236 mg/dL, posle 24 meseca: 133 mg/dL). Za svaku uzrasnu grupu, srednje procentno smanjenje LDL-holesterola u odnosu na početnu vrednost, računato metodom najmanjih kvadrata, bilo je: -43% u uzrasnoj grupi 6 do < 10 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL), -45% u uzrasnoj grupi 10 do <14 godina (početna vrednost: 234 mg/dL, 24. mesec: 124 mg/dL) i -35% u uzrasnoj grupi 14 do <18 godina (početna vrednost: 241 mg/dL, 24. mesec: 153 mg/dL).

Rosuvastatin je u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg takođe doveo do statistički značajnih prosečnih promena u odnosu na početne vrednosti sledećih sekundarnih varijabli koje se odnose na lipide i lipoproteine: HDL-C, TC, *non*-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, *non*-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Sve ove promene su bile u pravcu poboljšanja lipidnih parametara i održavale su se tokom 2 godine.

Nije bilo uticaja na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje posle 24 meseca terapije (videti odeljak 4.4).

Dejstvo rosuvastatina je ispitivano tokom randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane, multicentrične unakrsne studije (engl. *cross-over*) primenom doze od 20 mg jednom dnevno u odnosu na placebo kod 14 dece i adolescenata (uzrasta od 6 do 17 godina), sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Studija je imala aktivnu početnu fazu primenom dijeta u trajanju od 4 nedelje tokom koje su pacijenti dobijali 10 mg, zatim fazu unakrsnog prelasku trajanju od 6 nedelja primenom rosuvastatina u dozi 20 mg kome je prethodio ili koji je praćen 6-nedeljnim placebo periodom, i 12-nedeljnom fazom održavanja tokom koje su svi pacijenti bili na terapiji rosuvastatinom od 20 mg. Pacijenti koji su na početku studije uzimali ezetimib ili bili na terapiji aferezom nastavili su sa ovom terapijom tokom čitavog trajanja studije.

Statistički značajno ($p=0,005$) smanjenje LDL-C (22,3%; 85,4 mg/dL ili 2,2 mmol/L) je zabeleženo posle 6 nedelja terapije rosuvastatinom u dozi od 20 mg u odnosu na placebo. Statistički značajna smanjenja ukupne koncentracije holesterola (20,1%, $p=0,003$), *non*-HDL-C (22,9%, $p=0,003$) i ApoB (17,1%, $p=0,024$) su takođe registrovana. Smanjenja koncentracije triglicerida (TG), LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, *non*-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-1 su takođe zabeležena posle 6 nedelja terapije rosuvastatinom u dozi od 20 mg u odnosu na placebo. Smanjenje koncentracije LDL-C posle 6 nedelja terapije rosuvastatinom u dozi od 20 mg u odnosu na placebo je održavano tokom 12 nedelja neprekidne terapije. Jedan pacijent je imao i dodatno smanjenje koncentracije LDL-C (8,0%), ukupnog holesterola (6,7%) i *non*-HDL-C (7,4%) tokom narednih 6 nedelja terapije nakon povećanja titracije doze na 40 mg.

Tokom otvorenog, produženog dela ispitivanja, kod 9 pacijenata koji su dobijali 20 mg rosuvastatina i do 90 nedelja, smanjenje koncentracije LDL-C je održavano u intervalu od -12,1% do -21,3%.

Kod 7 ispitivanih pacijenata (dece i adolescenata uzrasta od 8 do 17 godina) iz otvorene studije sa forsiranom titracijom koji su imali homozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju (videti u nastavku), procenat smanjenja koncentracije LDL-C (21,0%), ukupnog holesterola (19,2%) i *non*-HDL-C (21,0%) posle 6 nedelja terapije u odnosu na početne vrednosti, primenom doze rosuvastatina od 20 mg je bilo konzistentno sa smanjenjem registrovanim u prethodno pomenutoj studiji kod dece i adolescenata sa homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži rosuvastatin u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju homozigotne porodične hiperholesterolemije, primarne kombinovane (mešovite) dislipidemije i prevenciji kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 4.2 za za informaciju o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Maksimalne koncentracije rosuvastatina u plazmi postižu se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna biološka raspoloživost iznosi približno 20%.

Distribucija: Rosuvastatin se u velikoj meri preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Biotransformacija: Rosuvastatin podleže ograničenom metabolizmu (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin sporo metaboliše putem citohroma P450. CYP2C9 je bio osnovni izoenzim, a 2C19, 3A4 i 2D6 su bili uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i laktonski metabolit. N-desmetil metabolit je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorске aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija: Približno 90% doze rosuvastatina izlučuje se u nepromenjenom obliku u fecesu (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a preostali deo se izlučuje urinom. Približno 5% se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je približno 19 sati. Poluvreme eliminacije se ne povećava sa povećanjem doze. Geometrijska srednja vrednost plazma klirensa iznosi približno 50 litara/sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao što je to slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetru uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatičku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost: Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon ponovljenih dnevnih doza.

Posebne populacije

Životno doba i pol: Nema klinički relevantnog uticaja životno doba ili pol na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je bila slična onoj kod odraslih dobrovoljaca (videti u nastavku „Pedijatrijska populacija“).

Rasa: Rezultati farmakokinetičkih studija pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrednosti PIK i C_{max} kod pacijenata azijskog porekla (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejanaca) u poređenju sa ispitanicima bele rase; kod Indijaca azijskog porekla su srednje vrednosti PIK i C_{max} veće približno 1,3 puta.. Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U jednoj studiji na ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije bubrega, pokazalo se da blago do umereno oboljenje bubrega nije imala uticaja na koncentracije rosuvastatina ili N-desmetil metabolita u plazmi. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem ($CrCl < 30$ mL/min) imali su trostruko povećanje koncentracije u plazmi i devetostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Koncentracije rosuvastatina u plazmi u stanju ravnoteže kod ispitanika na hemodijalizi bile su u proseku 50% veće nego kod zdravih dobrovoljaca.

Insuficijencija jetre: U jednoj studiji sa ispitanicima sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 7 ili manjim. Međutim, kod dva pacijenta koji su imali *Child-Pugh* skor 8 odnosno 9 pokazali su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u poređenju sa pacijentima koji su imali niži *Child-Pugh* skor. Nije bilo iskustva sa ispitanicima koji imaju *Child-Pugh* skor preko 9.

Genetski polimorfizam: Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, povezana je sa transportnim proteinima OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa genetskim polimorfizmom SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovodi se u vezu sa povećanom izloženošću

rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT i ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije dobijena u kliničkoj praksi, već se kod pacijenata za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje niža dnevna doza rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija: Dve farmakokinetičke studije sa rosuvastatinom (datim u tablelama) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom uzrasta 10 do 17 godina odnosno 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) su pokazale da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata komparabilna ili manja nego kod odraslih pacijenata. Izloženost rosuvastatina je bila predvidiva u odnosu na dozu i vreme tokom perioda od 2 godine.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu vršeni specifični testovi uticaja na hERG. Neželjene reakcije nisu uočene tokom kliničkih studija, ali su uočene na životinja pri sličnoj izloženosti kao u kliničkim uslovima: u studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, primećene su histopatološke promene jetre, nastale verovatno kao posledica farmakološke aktivnosti rosuvastatina kod miševa, pacova i u nešto manjoj meri u žučnoj kesi pasa, ali ne i kod majmuna. Pored toga, pri većim dozama kod majmuna i pasa uočena je testikularna toksičnost. Reproductivna toksičnost je pokazana smanjenim brojem okota, smanjenom telesnom masom mladunaca i njihovim preživljavanjem. Ova dejstva su pokazana pri dozama toksičnim za majku, gde je sistemska izloženost leku bila nekoliko puta veća od terapijske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Paravano film tablete 5 mg, 10 mg, 20 mg

Jezgro tablete:

Ladipress[®], sastava:

- laktoza, monohidrat 93%;
- povidon 3,5%;
- krospovidon 3,5%

Celuloza;

Kopovidon;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete

Opadry[®] II 85F18422, sastava:

- polivinil-alkohol, delimično hidrolizovan;
- makrogol;
- titan-dioksid;
- talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (oPA-Alu-PVC folija/Alu folija), koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera od po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Hemofarm A.D.

Beogradski put b.b.

Vršac

8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Paravano, film tablete, 30 x (5 mg): 515-01-00162-20-002

Paravano, film tablete, 30 x (10 mg): 515-01-00163-20-002

Paravano, film tablete, 30 x (20 mg): 515-01-00164-20-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.07.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.01.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2021.