

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Startina[®], 5 mg + 100 mg, kapsule, tvrde
Startina[®], 10 mg + 100 mg, kapsule, tvrde
Startina[®], 20 mg + 100 mg, kapsule, tvrde

INN: rosuvastatin, acetilsalicilna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Startina, 5 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: jedna kapsula, tvrda sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Startina, 10 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: jedna kapsula, tvrda sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Startina, 20 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: jedna kapsula, tvrda sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcijuma) i 100 mg acetilsalicilne kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Startina, 5 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 25,92 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Startina, 10 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 51,84 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Startina, 20 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Jedna kapsula, tvrda sadrži 103,68 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Jedna film tableta rosuvastatina sadrži sojino ulje (lecitin) (videti odeljak 4.3).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Startina, 5 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Tvrda želatinska kapsula veličine 2 sa neprovidnim telom bele boje i neprovidnom kapicom tamnozeleno boje. Jedna kapsula sadrži jednu bikonveksnu, ovalnu tabletu, acetilsalicilne kiseline, bele do skoro bele boje, i jednu bikonveksnu okruglu film tabletu rosuvastatina smeđe boje.

Startina, 10 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Tvrda želatinska kapsula veličine 1 sa neprovidnim telom bele boje i crnom oznakom „ASA 100” i neprovidnom kapicom svetlozelene boje i crnom oznakom „RSV 10”. Jedna kapsula sadrži jednu bikonveksnu, ovalnu, tabletu acetilsalicilne kiseline, bele do skoro bele boje, i jednu bikonveksnu, okruglu film tabletu rosuvastatina smeđe boje.

Startina, 20 mg + 100 mg, kapsule, tvrde:

Tvrda želatinska kapsula veličine 0 sa neprovidnim telom bele boje i crnom oznakom „ASA 100” i neprovidnom kapicom zelene boje i crnom oznakom „RSV 20”. Jedna kapsula sadrži jednu ovalnu, tabletu acetilsalicilne kiseline, bele do skoro bele boje, i dve bikonveksne, okrugle film tablete rosuvastatina smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Startina je indikovana za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primenom pojedinačnih komponenti ovog leka u odgovarajućim dozama (dostupnim i u kombinaciji sa fiksnim dozama).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza leka Startina je jedna kapsula dnevno.

Lek Startina kao fiksna kombinacija, nije pogodan za inicijalnu terapiju.

Pre prelaska na lek Startina potrebno je da su pacijenti kontrolisani stabilnim dozama monokomponentnih lekova primenjenih istovremeno. Doziranje leka Startina mora biti zasnovano na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Ukoliko se iz bilo kog razloga (npr. novodijagnostifikovana bolest, promena stanja pacijenta ili usled interakcija leka) zahteva promena u doziranju za bilo koju aktivnu supstancu fiksne kombinacije, potrebno je promene uvesti pomoću lekova koji u svom sastavu sadrže pojedinačnu komponentu.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne zahteva se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega kontraindikovana je primena svih doza leka Startina (videti odeljke 4.3 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre kontraindikovana je primena svih doza leka Startina.

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 7 ili manjim. Međutim, povećana sistemska izloženost zabeležena je kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom 8 i 9 (videti odeljak 5.2). Kod tih pacijenata se mora proceniti stanje funkcije bubrega (videti odeljak 4.4). Nema iskustva s primenom rosuvastatina kod pacijenata sa *Child-Pugh* skorom > 9.

Primena leka Startina je kontraindikovana kod pacijenata sa aktivnim oboljenjem jetre (videti odeljak 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu zabeležena je kod pacijenata Azijata (videti odeljak 5.2).

Genski polimorfizam

Poznato je da određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (videti odeljak 5.2). Kod pacijenata za koje se zna da imaju takve specifične tipove polimorfizma, preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Istovremena terapija

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) povećava se kada se rosuvastatin primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju rosuvastatina u plazmi usled interakcija sa ovim transportnim proteinima

(npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; videti odeljke 4.4 i 4.5).

Kada god je to moguće, potrebno je razmotriti primenu drugih lekova i, ako je neophodno, razmotriti privremeni prekid terapije rosuvastatinom. U slučaju kada je istovremena primena ovih lekova sa rosuvastatinom neizbežna, mora se pažljivo razmotriti odnos rizika i koristi kod istovremene terapije, te prilagođavanje doziranja rosuvastatina (videti odeljak 4.5).

Veće doze acetilsalicilne kiseline umanjuju dejstva rosuvastatina, te je potrebno izbegavati primenu dodatnih lekova koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (videti odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kombinacije rosuvastatina i acetilsalicilne kiseline kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Rosuvastatin/acetilsalicilna kiselina se ne preporučuju za primenu kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene

Oralna primena.

Lek Startina se uzima jednom dnevno, u bilo koje doba dana, preporuka u isto vreme svakog dana, sa hranom. Kapsulu, tvrdu progutati celu, sa vodom, ne žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Povezane sa rosuvastatinom:

- aktivno oboljenje jetre, uključujući i neobjašnjivo, trajno povećanje vrednosti transaminaza u serumu ili bilo koje povećanje vrednosti transaminaza u serumu koje je veće od 3 puta od gornje granice normalne vrednosti (engl. *uper limit of normal*, ULN)
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min)
- miopatija
- kod pacijenata koji istovremeno primaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (videti odeljak 4.5)
- istovremeno lečenje ciklosporinom
- trudnoća i dojenje, te primena kod žena u reproduktivnom periodu, a koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije
- preosetljivost na rosuvastatin.

Povezane sa acetilsalicilnom kiselinom:

- preosetljivost na acetilsalicilnu kiselinu. Preosetljivost na nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL); pacijenti sa astmom, rinitisom i polipima u nosu; pacijenti sa već postojećom mastocitozom, kod kojih primena acetilsalicilne kiseline može izazvati teške reakcije preosetljivosti (uključujući cirkulatorni šok sa naletima crvenila, hipotenziju, tahikardiju i povraćanje)
- aktivni peptički ulkus ili ponovljene pojave peptičkog ulkusa u anamnezi i/ili gastrointestinalna krvarenja ili druge vrste krvarenja, npr. cerebrovaskularno krvarenje
- hemoragijska dijateza, poremećaji koagulacije, kao što su hemofilija i trombocitopenija
- teško oštećenje funkcije jetre i bubrega
- teška dekompezovana srčana insuficijencija
- primena metotreksata u dozi > 15 mg/nedeljno (videti odeljak 4.5)
- doze > 150 mg acetilsalicilne kiseline dnevno tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6).

Povezane sa lekom Startina:

- preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Lek Startina sadrži sojino ulje (lecitin)

U slučaju alergije na kikirikijevo ili sojino ulje, ne koristiti ovaj lek.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Rosuvastatin

Uticao na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena test trakom, pretežno tubularnog porekla, zabeležena je kod pacijenata lečenih većim dozama rosuvastatina, obično 40 mg i u većini slučajeva je bila prolazna ili povremena. Proteinurija nije bila znak akutne ili progresivne bolesti bubrega (videti odeljak 4.8). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa renalnim sistemom je veća pri dozi od 40 mg.

Uticao na skeletne mišiće

Uticaji na skeletne mišiće, kao što su mijalgija, miopatija i retko rabdomioliza, zabeleženi su kod pacijenata koji su lečeni svim dozama rosuvastatina, ali posebno sa dozama većim od 20 mg. Zabeleženi su veoma retki slučajevi rabdomiolize tokom istovremene primene ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamska interakcija se ne može isključiti, zbog čega treba biti oprezan pri istovremenoj primeni ovih lekova (videti odeljak 4.5).

Mijastenija gravis i očna mijastenija

U nekoliko slučajeva je prijavljeno da statini izazivaju de novo ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili očnu mijasteniju (videti odeljak 4.8). Lek Startina treba prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Prijavljeni su recidivi kada je isti ili drugačiji statin (ponovo) primenjen.

Određivanje vrednosti kreatin kinaze

Vrednost kreatin kinaza (CK) ne treba određivati nakon naporne fizičke aktivnosti ili u prisustvu drugih verovatnih alternativnih uzroka povećanja vrednosti kreatin kinaze, koji može uticati na tumačenje rezultata. Ako su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane kod početnog merenja (više od 5 puta od gornje granice normalne vrednosti), merenje treba ponoviti za 5 do 7 dana. Ako ponovljena merenja potvrde osnovne vrednosti kreatin kinaze više od 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti, ne treba započinjati terapiju.

Pre terapije

Lek Startina, kao i druge lekove koji sadrže inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za pojavu miopatije/rabdomiolize, zbog rosuvastatina kao komponente. U ove faktore spadaju:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotiroidizam
- lična ili porodična anamneza naslednih mišićnih poremećaja
- mišićna toksičnost tokom prethodne primene jednog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- zloupotreba alkohola
- starije životno doba, preko 70 godina
- okolnosti u kojima može doći do povećanja koncentracije leka u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena primena fibrata.

Kod ovih pacijenata rizik od terapije treba posmatrati u odnosu na moguće koristi, pa se preporučuje kliničko praćenje. Ako su vrednosti kreatin kinaze značajno povećane na početku (više od 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti), ne treba započinjati terapiju.

Tokom terapije

Od pacijenata treba zahtevati da odmah prijave neobjašnjive bolove u mišićima, slabost ili grčeve, posebno kada su povezani sa malaksalošću ili povišenom telesnom temperaturom. Kod ovih pacijenata mora se odrediti vrednost kreatin kinaze. Terapiju treba prekinuti ako su vrednosti kreatin kinaze znatno povećane (više od 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevne neprijatnosti (čak i kada su vrednosti kreatin kinaze manje ili jednake od pet puta od gornje granice normalnih vrednosti). Kada se simptomi povuku i vrednost kreatin kinaze se vrati na normalu, treba razmotriti ponovno uvođenje rosuvastatina ili drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjim dozama uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje vrednosti kreatin kinaze kod pacijenata bez simptoma nije neophodno. Tokom ili posle lečenja nekim statinima, uključujući rosuvastatin veoma je retko prijavljena imunski posredovana

nekrotizirajuća miopatija (*engl. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM*). IMNM je klinički okarakterisana slabošću proksimalnih mišića i povećanim vrednostima kreatin kinaze u serumu, koje se zadržavaju i nakon prekida terapije statinima.

U kliničkim ispitivanjima na malom broju pacijenata koji su istovremeno primali rosuvastatin i neku drugu terapiju nije bilo dokaza o povećanim uticajama na skeletne mišiće. Međutim, primećena je povećana učestalost miozitisa i miopatije kod pacijenata koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, zajedno sa derivatima fibrinske kiseline kao što su gemfibrozil, ciklosporin, nikotinska kiselina, azolni antimikotici, inhibitori proteaze i makrolidni antibiotici. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se uzima istovremeno sa nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Prema tome, ne preporučuje se kombinacija rosuvastatin/acetilsalicilne kiseline i gemfibrozila. Korist od dodatnih promena vrednosti lipida pri kombinovanoj primeni leka Startina i fibrata ili niacina treba pažljivo proceniti prema potencijalnim rizicima pri primeni takvih kombinacija (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Lek Startina se ne sme koristiti istovremeno sa fusidinskom kiselinom za sistemsku primenu, ili tokom 7 dana po prestanku terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je primena fusidinske kiseline neophodna, terapiju statinima treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtno slučajevima) kod pacijenata koji su istovremeno primali statine i fusidinsku kiselinu u kombinaciji (videti odeljak 4.5). Pacijentima treba savetovati da odmah zatraže medicinski savet ako 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 slučajevima, gde sistemsku upotrebu fusidinske kiseline treba produžiti, npr. za lečenje teških infekcija, potrebu za istovremenom upotrebom leka Startina i fusidinske kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja i pod strogim medicinskim nadzorom.

Lek Startina ne smeju uzimati pacijenti sa akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili predispoziciju za razvoj isuficijencije bubrega kao posledice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći hirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji ili nekontrolisani epileptički napadi).

Uticaj na funkciju jetre

Kao što je slučaj i sa ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, lek Startina se treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji konzumiraju povećane količine alkoholnih pića i/ili imaju oboljenja jetre u anamnezi.

Preporučuje se provera funkcije jetre pre započinjanja terapije i tri meseca nakon započinjanja terapije rosuvastatinom. Lečenje lekom Startina treba prekinuti ili smanjiti dozu rosuvastatina kad su vrednosti transaminaza u serumu 3 puta više od gornje granice normalnih vrednosti.

Kod pacijenata sa sekundarnom hiperholesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom treba se lečiti osnovna bolest pre početka terapije lekom Startina.

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 ritonavirovom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Treba pažljivo razmotriti odnos koristi od smanjenja vrednosti lipida primenom rosuvastatina 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 rosuvastatina kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima proteaza. Ukoliko doza rosuvastatina nije prilagođena, ne preporučuje se istovremena primena sa određenim inhibitorima proteaza (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Intersticijalna bolest pluća

Zabeleženi su pojedinačni slučajevi intersticijalne bolesti pluća tokom lečenja nekim statinima, posebno pri dugotrajnoj terapiji (videti odeljak 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivan kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povećana telesna temperatura). Ako postoji sumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, treba prekinuti terapiju statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lekovi iz grupe statina povećavaju koncentraciju glukoze u krvi kod pojedinih pacijenata sa rizikom za razvoj dijabetesa u budućnosti, a mogu dovesti i do hiperglikemije tamo gde je dijabetes odgovarajuće regulisan. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika primenom statina prevazilazi rizik od pojave hiperglikemije i zato ne treba da bude razlog za prekid terapije statinima. Pacijente sa rizikom (koncentracija glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, indeks telesne mase > 30 kg/m², povećana koncentracija triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski prema nacionalnim vodičima.

U JUPITER studiji, zabeležena je ukupna učestalost dijabetesa melitusa 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 dve godine. Nakon dve godine terapije tokom ispitivanja, nije uočen uticaj terapije na rast, telesnu masu, BMI ili polno sazrevanje (videti odeljak 5.1).

U kliničkom ispitivanju na deci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tokom 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 studijama kod odraslih (videti odeljak 4.8).

Teške neželjene reakcije kože

Teške neželjene reakcije kože, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod primene rosuvastatina. U trenutku propisivanja terapije, pacijente treba savetovati o znakovima i simptomima teških reakcija kože, te ih pažljivo pratiti. Ako se pojave znaci i simptomi koji upućuju na ove reakcije, lečenje rosuvastatinom treba odmah prekinuti i razmotriti primenu druge terapije.

Ako se kod pacijenta pri primeni rosuvastatina ispolji ozbiljna reakcija poput SJS-a ili DRESS-a, terapija lekom Startina se kod ovih pacijenata ne sme ni u jednom trenutku ponovo započeti.

Acetilsalicilna kiselina

Ne preporučuje se istovremeno lečenje antikoagulansima (derivati kumarina, heparin) i uopšteno se trebaju izbegavati. Ako se istovremena primena ne može izbeći, indikovano je često praćenje vrednosti INR (eng. *International Normalised Ratio*, INR), a pacijente treba upozoriti da prate znakove krvarenja, posebno u gastrointestinalnom traktu.

Potreban je oprez kod pacijenata sa preosetljivošću na druge analgetike/antiinflamatorne lekove/ antireumatike ili druge alergene supstance (videti odeljak 4.3). Neophodno je pažljivo medicinsko praćenje i kod pacijenata sa već postojećim alergijama (npr. kože, pruritus, urtikarija), astmom, polenskom groznicom, otečenom nosnom sluzokožom (polipi u nosu) ili hroničnom respiratornom bolešću.

Pacijenti sa anamnezom gastrointestinalne ulkusne bolesti i/ili gastrointestinalnog krvarenja treba da izbegavaju primenu acetilsalicilne kiseline (jer može uzrokovati iritaciju sluzokože želuca i krvarenje).

Potreban je oprez kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (budući da se acetilsalicilna kiselina metaboliše uglavnom putem jetre, videti odeljak 5.2).

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili pacijenata sa poremećajem kardiovaskularne cirkulacije (npr. bolest krvnih sudova bubrega, kongestivna srčana insuficijencija, smanjenje volumena krvi, veliki operativni zahvat, sepsa ili veliko krvarenje): acetilsalicilna kiselina može dodatno povećati rizik od oštećenja funkcije bubrega ili akutne insuficijencije bubrega.

Ne preporučuje se istovremena primena ove aktivne supstance sa urikozuricnim lekovima kao što su benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon (videti odeljak 4.5).

Acetilsalicilna kiselina se mora koristiti sa oprezom u slučajevima veoma teškog menstrualnog krvarenja.

Poželjno je prekinuti primenu acetilsalicilne kiseline pre hirurškog zahvata (uključujući ekstrakciju zuba) zbog rizika od produženog vremena krvarenja ili pogoršanja krvarenja. Trajanje prekida terapije treba odrediti od slučaja do slučaja, ali obično traje jednu nedelju.

Moguća je povezanost između acetilsalicilne kiseline i *Rey*-ovog sindroma kada se primenjuje kod dece. *Rey*-ov sindrom je veoma retka bolest, koja utiče na mozak i jetru i može biti opasna po život. Lek Startina se ne sme koristiti kod dece ili adolescenta sa povišenom telesnom temperaturom, osim ako je to izričito naznačeno od strane lekara i samo ako su druge mere neefikasne (videti odeljak 4.2).

Kod pacijenata sa teškim oblicima deficijencije glukoze-6-fosfat dehidrogenaze: acetilsalicilna kiselina može izazvati hemolizu ili hemolitičku anemiju. Faktori koji mogu povećati rizik od hemolize uključuju velike doze, febrilnost ili akutne infekcije.

Alkohol može povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih ulkusa ako se uzima sa acetilsalicilnom kiselinom. Pacijente treba upozoriti na rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja tokom uzimanja rosuvastatina i acetilsalicilne kiseline sa alkoholom, posebno ako je unos alkohola hroničan ili u velikim količinama.

Lek Startina sadrži laktozu

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

Interakcije povezane sa rosuvastatinom

Uticao 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 rosuvastatina sa lekovima deluju kao inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

Ciklosporin: Tokom istovremene terapije sa rosuvastatinom i ciklosporinom, vrednosti PIK (površine ispod krive) 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, istovremena primena inhibitora proteaze i rosuvastatina može jako povećati izloženost rosuvastatinu (videti Tabelu 1). Tako je u farmakokinetičkom ispitivanju istovremena primena 10 mg rosuvastatina i kombinovanog leka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavira/100 mg ritonavira) kod zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja vrednosti PIK, te približno sedmostrukog povećanja koncentracije C_{max} rosuvastatina u stanju ravnoteže. Istovremena primena rosuvastatina i određenih kombinacija inhibitora proteaze, može se razmotriti samo posle

pažljivog razmatranja podešavanja doze rosuvastatina na temelju očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.5. Tabela 1).

Gemfibrozil i ostali lekovi za smanjenje koncentracije lipida u krvi: Istovremena primena rosuvastatina i gemfibrozila, dovela je do dvostrukog povećanja vrednosti (C_{max}) i PIK rosuvastatina (videti odeljak 4.4). Na osnovu podataka iz specifičnih studija interakcija, ne očekuje se bilo kakva značajna farmakokinetička interakcija sa fenofibratom, ali može doći do farmakodinamske interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina) koje smanjuju koncentraciju lipida (doza od 1 g/dan ili veće), povećavaju rizik od miopatije kad se uzimaju istovremeno sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Do toga verovatno dolazi zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kada se primenjuju kao monoterapija.

Ezetimib: Istovremena primena 10 mg rosuvastatina 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 leka Startina i ezetimiba (videti odeljak 4.4).

Antacidi: Istovremena primena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadrži aluminijum i magnezijum-hidroksid dovodi do smanjivanja koncentracije rosuvastatina u plazmi za približno 50%. Ovo dejstvo je ublaženo kada se antacid daje 2 sata posle primene leka Startina. Nije ispitivana klinička relevantnost ove interakcije.

Eritromicin: Istovremena primena rosuvastatina i eritromicina imala je za posledicu 20 % smanjenje PIK_(0-t) i 30% smanjenje C_{max} rosuvastatina. Ta interakcija je verovatno posledica povećanja motiliteta creva koje uzrokuje eritromicin.

Enzimi citohroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citohroma P450. Osim toga, rosuvastatin se sporo metaboliše putem ovih izoenzima. Zato se ne očekuju interakcije usled metabolizma posredovanog enzimima citohroma P450. Nisu primećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibira CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor može uzrokovati insuficijenciju bubrega te može uticati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako tačan mehanizam nije poznat, u nekim slučajevima istovremena primena tikagrelora i rosuvastatina dovela je do smanjenja funkcije bubrega, povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze pa i rbdomiolize.

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 (vrednost 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 stupa 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).

Ako se primeti da lek povećava PIK rosuvastatina manje od dva puta, početnu dozu ne treba smanjivati, ali treba biti oprezan pri povećanju doze rosuvastatina preko 20 mg.

Tabela 1. Uticaj istovremeno primenjenih lekova na izloženost rosuvastatinu (vrednost PIK; po opadajućoj vrednosti) iz objavljenih kliničkih ispitivanja

Režim doziranja leka koji stupa u interakciju sa rosuvastatinom	Režim doziranja rosuvastatina	Promena u vrednosti PIK* rosuvastatina
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg) + voksilaprevir (100 mg) jednom dnevno tokom 15 dana	10 mg, pojedinačna doza	7,4 puta ↑

Ciklosporin 75 mg dva puta dnevno do 200 mg dva puta dnevno, 6 meseci	10 mg jednom dnevno, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg, dva puta dnevno, 5 dana	5 mg, pojedinačna doza	5,2 puta ↑
Regorafenib 160 mg, jednom dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	3,1 puta ↑
Simeprevir 150 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,8 puta ↑
Velpatasvir 100 mg jednom dnevno	10 mg, pojedinačna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg jednom dnevno/ dasabuvir 400 mg dva puta dnevno, 14 dana	5 mg, pojedinačna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg jednom dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	2,3 puta ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	5 mg jednom dnevno, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2,0 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	1,9 puta ↑
Eltrombopag 75 mg jednom dnevno, 10 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg dva puta dnevno	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1,4 puta ↑ **
Ezetimib 10 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg, jednom dnevno, 14 dana	1,2 puta ↑ **
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silimarin 140 mg tri puta dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg tri puta dnevno, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampicin 450 mg jednom dnevno, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg jednom dnevno, 11 dana	80 mg, pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	80 mg, pojedinačna doza	20 % ↓
Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47 % ↓

* Podaci dati u formatu x-puta promene predstavljaju jednostavan odnos između primene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno. Podaci izraženi kao % promene predstavljaju % relativne razlike u odnosu na primenu samo rosuvastatina. Povećanje je prikazan kao “↑”, bez promene kao “↔”, smanjenje kao “↓”.

** Sprovedeno je više ispitivanja interakcija sa različitim dozama rosuvastatina, u tabeli je prikazan najznačajniji odnos.

Uticao rosuvastatina na istovremeno primenjene lekove

Antagonisti vitamina K: Kao što je slučaj i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, započinjanje terapije ili titriranje rosuvastatina na veću dozu kod pacijenata koji istovremeno primaju i antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može da dovede do povećanja INR-a. Prekid primene ili smanjivanje doze rosuvastatina može da dovede do smanjenja INR. U takvim situacijama poželjno je praćenje vrednosti INR

Oralni kontraceptivi i hormonska supstitucionna terapija (engl. hormone replacement therapy, HRT): Istovremena primena rosuvastatina i oralnih kontraceptiva dovodi do povećanja vrednosti PIK etinil estradiola od 26 %, a norgestrela od 34 %. Ove povećane koncentracije lekova u plazmi treba uzeti u obzir kad se određuje doza kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o mogućoj interakciji kod žena koje su istovremeno uzimale rosuvastatin i hormonsku supstitucionu terapiju, zato se sličan efekat ne može isključiti. Međutim, navedena kombinacija korišćena je kod žena u kliničkim ispitivanjima i one su je dobro podnosile.

Drugi lekovi

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

Fusidinska kiselina: Nisu sprovedene studije interakcija rosuvastatina i fusidinske kiseline. Rizik od nastanka miopatije, uključujući rhabdomiolizu, može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bez obzira da li se radi o farmakodinamičkoj, farmakokinetičkoj ili obe) još uvek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rhabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primenjivali ovu kombinaciju.

Ako je sistemska primena fusidinske kiseline neophodna, primenu rosuvastatina treba prekinuti za vreme trajanja terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.4).

Interakcije povezane sa acetilsalicilnom kiselinom

Upotreba nekoliko inhibitora agregacije trombocita, tj. acetilsalicilne kiseline, NSAIL, tiklopidina, klopidogrela, tirofiban, eptifibatida, povećava rizik od krvarenja, kao i njihova kombinacija sa heparinom i njegovim derivatima (hirudin, fondaparinuks), oralnim antikoagulansima i tromboliticima. Kliničke i biološke parametre hemostaze treba redovno pratiti kod pacijenata koji će primati trombolitičku terapiju.

Kontraindikovane kombinacije

Metotreksat (u dozama >15 mg/nedeljno): kombinovani lekovi, metotreksat i acetilsalicilna kiselina, povećavaju hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog renalnog klirensa metotreksata uzrokovanog acetilsalicilnom kiselinom. Zato je istovremena primena metotreksata sa lekom Startina kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Urikozurici lekovi (benzbromaron, probenecid i sulfinpirazon): smanjeni uticaj izlučivanja mokraćne kiseline zbog kompetitivnog delovanja u bubrežnim tubulima.

Zato se ne preporučuje istovremena primena leka Startina sa urikozuricima (videti odeljak 4.4).

Valproinska kiselina: povećana toksičnost valproinske kiseline usled istiskivanja sa mesta vezivanja na proteinima.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od pojave krvarenja u digestivnom sistemu usled sinergističkog dejstva.

Digoksin: povećanje koncentracije u plazmi.

Antidijabetici: povećan rizik od hipoglikemijskog uticaja.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza pri primeni

Diuretici: rizik od akutne insuficijencije bubrega usled smanjene glomerularne filtracije putem smanjene renalne sinteze prostaglandina. Preporučuje se hidratacija pacijenata i praćenje funkcije bubrega na početku lečenja. Smanjenje dejstva može biti prouzrokovano antagonistima aldosteronskih receptora (spironolaktonom i kalijum kanrenoatom) ili diureticima Henleove petlje (npr. furosemidom).

Sistemska glukokortikoidi: istovremena primena steroida (osim hidrokortizona kao supstitucione terapije u Adisonovoj bolesti) - povećan rizik od gastrointestinalnih neželjenih dejstava.

Metotreksat koji se koristi u dozama manjim od 15 mg/nedeljno: kombinovani lekovi, metotreksat i acetilsalicilna kiselina, povećavaju hematološku toksičnost metotreksata zbog smanjenog renalnog klirensa metotreksata uzrokovanog acetilsalicilnom kiselinom. Tokom prvih nedelja primene kombinacije treba jednom nedeljno raditi analize krvi. Potrebno je pažljivo praćenje, čak iako su prisutna i blaga oštećenja funkcije bubrega, kao i kod starijih osoba.

Metamizol: može smanjiti uticaj acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, ako se uzima istovremeno. Zato ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline za kardioprotekciju.

Heparin u terapijskim dozama ili kod starijih pacijenata: kada se acetilsalicilna kiselina primenjuje istovremeno sa heparinom u terapijskim dozama ili kod starijih pacijenata, postoji povećan rizik od krvarenja. U slučaju istovremene primene oba leka potrebno je pažljivo pratiti INR, aPTV (aktivirano parcijalno trombotično vreme) i/ili vreme krvarenja.

Kombinacije koje treba uzeti u obzir

Ostali antikoagulansi (derivati kumarina, heparin u preventivnom doziranju), *ostali trombotični antiagreganti i drugi trombolitici:* povećani rizik od krvarenja.

NSAIL: povećani rizik od krvarenja i oštećenja gastrointestinalne sluzokože, i povećanje produženja vremena krvarenja.

Antacidi: antacidi mogu povećati izlučivanje acetilsalicilne kiseline putem bubrega alkalizacijom urina.

Alkohol: dodatno oštećuje sluzokožu digestivnog sistema i produžava vreme krvarenja.

Ekperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen inhibira dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primeni sa acetilsalicilnom kiselinom. Međutim, s obzirom na ograničenja ovih podataka i nesigurnosti oko ekstrapolacije podataka *ex vivo* na kliničku primenu, ne mogu se izneti čvrsti zaključci u vezi sa redovnom primenom ibuprofena. Klinički značajan uticaj se verovatno neće pojaviti kod povremene primene ibuprofena (videti odeljak 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Startina je kontraindikovano u trudnoći i za vreme dojenja (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Rosuvastatin

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti odgovarajuće kontraceptivne metode.

Budući da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze u trudnoći prevazilazi korist koju bi donela terapija rosuvastatinom. Ispitivanja na životinjama dala su ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (videti odeljak 5.3). Ako pacijent zatrudni tokom primene ovog leka, terapiju treba odmah prekinuti.

Acetilsalicilna kiselina

Bezbednost acetilsalicilne kiseline u trudnoći kod ljudi nije utvrđena. Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju da postoji povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize prilikom primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Dosadašnja iskustva primene acetilsalicilne kiseline kod trudnica u dozi između 50 mg i 150 mg dnevno tokom drugog i trećeg tromesečja ne pokazuju dokaze tokolize, povećane tendencije krvarenja ili preranog zatvaranja duktus arteriozusa. U ispitivanjima na životinjama primećena je reproduktivna toksičnost pri velikim dozama acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Dojenje je kontraindikovano tokom primene leka Startina.

Rosuvastatin se izlučuje u mleko pacova. Nema podataka o izlučivanju u majčino mleko (videti odeljak 4.3). Male količine *acetilsalicilne kiseline* i njenih metabolita prelaze u majčino mleko.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Startina može malo ili umereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

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

Acetilsalicilna kiselina nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su razvrstana prema klasi sistema organa. Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je na sledeći način:

- Veoma često ($\geq 1/10$)
- 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)

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Klasa sistema organa (MedDRA)	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Rosuvastatin	Acetilsalicilna kiselina
Poremećaji krvi i limfnog sistema	krvarenje poput krvarenja iz nosa, krvarenja iz gingive, ekhimoze ili krvarenje iz urogenitalnog sistema, sa mogućim produženjem vremena zgrušavanja (videti odeljak 4.4)		često
	intrakranijalno krvarenje, krv u mokraći		povremeno
	teško krvarenje poput cerebralnog krvarenja, posebno kod pacijenata sa nekontrolisanim visokim krvnim pritiskom		retko

	i/ili istovremeno lečenje antikoagulansima, koje u pojedinim slučajevima mogu biti životno ugrožavajuća		
	trombocitopenija	retko	
	hemoliza i hemolitička anemija kod pacijenata sa teškim nedostatkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze		nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	reakcije preosetljivosti kože, respiratornog, gastrointestinalnog i kardiovaskularnog sistema, posebno kod pacijenata sa astmom. Mogući simptomi su: snižen krvni pritisak, napadi nedostatka vazduha, rinitis, nazalna kongestija, anafilaktički šok ili <i>Quincke</i> -ov edem		retko
	reakcije preosetljivosti uključujući angioedem	retko	
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipoglikemija		veoma retko
	smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline, kod osetljivih pacijenata ovo može da izazove napad gihta		veoma retko
Endokrini poremećaji	dijabetes melitus ¹	često	
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato	
	mentalna zbunjenost		retko
Poremećaji nervnog sistema	vertoglavica, glavobolja	često	retko
	oštećenje sluha		retko
	polineuropatija, gubitak pamćenja	veoma retko	
	periferna neuropatija, poremećaji spavanja (nesanica, noćne more), mijastenija gravis	nepoznato	
Poremećaji oka	Očna mijastenija	nepoznato	
Poremećaji uha i labirinita	tinitus		retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj, dispneja	nepoznato	
Gastrointestinalni poremećaji	gorušica		često
	povraćanje		često
	bol u abdomenu	često	često
	mučnina	često	često
	manji gubitak krvi iz gastrointestinalnog trakta (mikrokrvarenje)		često
	konstipacija	često	
	pankreatitis	retko	
	dijareja	nepoznato	često
	gastrointestinalni ulkusi, koji u veoma retkim slučajevima mogu dovesti do perforacije		povremeno
	gastrointestinalno krvarenje, anemija usled nedostatka gvožđa koja nastaje usled okultnog krvarenja u gastrointestinalnom sistemu nakon dugotrajne primene acetilsalicilne kiseline od 100 mg		povremeno
	gastrointestinalna zapaljenja		povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis	veoma retko	
	žutica	veoma retko	

	povećanje vrednosti transaminaza	retko	
	povećanje vrednosti testova funkcije jetre		veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	reakcije kože		povremeno
	osip	povremeno	
	pruritus	povremeno	
	urtikarija	povremeno	
	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom	nepoznato	
	multiformni eritem		veoma retko
	reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	nepoznato	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	mijalgija	često	
	miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza, sindrom sličan lupusu, ruptura mišića	retko	
	artralgija	veoma retko	
	imuno-posredovane nekrotizirajuće miopatije	nepoznato	
	poremećaji tetiva, ponekad komplikovani rupturom	nepoznato	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	oštećenje funkcije bubrega i akutna insuficijencija bubrega		veoma retko
	hematurija	veoma retko	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	ginekomastija	veoma retko	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	astenija	često	
	edem	nepoznato	

¹Učestalost će zavisi od prisustva ili odsustva drugih faktora rizika (koncentracija glukoze u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/L, indeks telesne mase > 30 kg/m², povećana koncentracija trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Kao što je slučaj i sa ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija neželjenih dejstava leka zavisi od doze.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Uticao 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 „u tragovima“ sve do ++ (veoma pozitivno) ili više, zabeležene su kod <1% pacijenata tokom terapije dozama od 10 mg i 20 mg kao, i kod približno 3% pacijenata koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje vrednosti od potpunog odsustva ili prisustva „u tragovima“ do „+“ (pozitivno) 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.

Uticao na skeletne mišiće: Uticaj na skeletne mišiće, kao što su 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 kreatin kinaze zabeleženo je kod pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. Većina ovih slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako se vrednosti kreatin kinaze povećaju više od 5 puta od gornje granice normalnih vrednosti, lečenje rosuvastatinom se treba prekinuti (videti odeljak 4.4).

Uticaj na funkciju jetre: Kao i sa drugim inhibitora HMG-CoA reduktaze, dozno zavisno povećanje vrednosti transaminaza primećeno je kod malog broja pacijenata koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

Sledeća neželjena dejstva su prijavljena pri lečenju pojedinim statinima:

- poremećaji seksualne funkcije
- u izuzetnim slučajevima javila se intersticijalna bolest pluća, posebno tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih poremećaja bubrega i jetre (uglavnom povećanje vrednosti transaminaza jetre) veća je za dozu od 40 mg.

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

Simptomi

Rosuvastatin

Do sada je iskustvo sa predoziranje rosuvastatinom ograničeno.

Nema posebnog načina lečenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja potrebno je pacijentu pružiti simptomatsko lečenje i po potrebi uvesti suportivne mere lečenja. Treba pratiti parametre funkcije jetre i vrednost kreatin kinaze. Hemodijaliza verovatno ne bi bila od koristi.

Acetilsalicilna kiselina

Predoziiranje nije verovatno zbog male koncentracije acetilsalicilne kiseline u leku Startina. Međutim, intoksikacija (slučajno predoziiranje) kod veoma male dece ili terapijsko predoziiranje kod starijih pacijenata se može pojaviti. Sledeći simptomi su povezani sa umerenom intoksikacijom: vrtoglavica, glavobolja, tinitus, konfuzija i gastrointestinalni simptomi (mučnina, povraćanje i bol u želucu).

Uz teške intoksikacije javljaju se ozbiljni poremećaji acido-bazne ravnoteže. Početna hiperventilacija dovodi do respiratorne alkaloze. Nakon toga dolazi do respiratorne acidoze kao rezultata supresivnog dejstva na respiratorni centar. Metabolička acidoza takođe nastaje zbog prisustva salicilata. S obzirom na to da se deca, odojčad i mala deca često leče samo u kasnim fazama intoksikacije, obično su već dostigli stadijum acidoze.

Mogući su i sledeći znakovi trovanja: hipertermija i znojenje, što dovodi do dehidracije, nemira, konvulzija, halucinacija i hipoglikemije. Depresija nervnog sistema može dovesti do kome, kardiovaskularnog kolapsa i respiratornog zastoja. Smrtonosna doza acetilsalicilne kiseline je 25 g-30 g. Koncentracije salicilata u plazmi veća od 300 mg/L (1,67 mmol/L) ukazuju na intoksikaciju.

Terapija

U slučaju predoziranja, terapija lekom Startina se treba prekinuti te osigurati suportivno i simptomatsko lečenje. Ako je primenjena toksična doza, potreban je prijem u bolnicu. Sa umerenom intoksikacijom može se napraviti pokušaj izazivanja povraćanja; ako to ne uspe, indikovano je ispiranje želuca. Zatim se primenjuju aktivni ugalj (adsorbens) i natrijum-sulfat (laksativ). Indikovana je alkalizacija mokraćne (250 mmol NaHCO₃

tokom 3 sata) uz praćenje pH mokraćne. Hemodijaliza je najprikladniji oblik lečenja za tešku intoksikaciju. Potrebno je pratiti funkciju jetre i vrednosti kreatin kinaze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji smanjuju lipide u serumu, kombinacije

ATC šifra: C10BX05

Rosuvastatin

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prethodnik holesterola. Primarno mesto dejstva rosuvastatina je jetra, ciljani organ za smanjenje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelije, povećava preuzimanje i katabolizam LDL (lipoproteina niske gustine). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteina veoma male gustine) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj čestica VLDL-a i LDL-a.

Rosuvastatin smanjuje vrednosti povećanog LDL-holesterola (engl. *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*, LDL), ukupni holesterol (ukupni C) i trigliceride (TG), te povećava vrednosti HDL-holesterola (engl. *High Density Lipoprotein-Cholesterol*, HDL-C). Smanjuje takođe, ApoB, neHDL-holesterol (neHDL), VLDL holesterol (VLDL), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i povećava ApoA-I. Rosuvastatin smanjuje i odnose LDL/HDL, ukupni C/HDL, neHDL/HDL i ApoB/ApoA-I.

Terapijsko dejstvo postiže se tokom sedam dana od početka lečenja, a 90% potpunog odgovora postiže se za 2 nedelje. Potpuni odgovor se obično postiže za 4 nedelje i održava se nakon toga uz kontinuiranu terapiju.

Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Ovaj uticaj na trombocite nastaje zbog acetilacije ciklooksigenaze. Time se ireverzibilno inhibira sinteza tromboksana A₂ (prostaglandin koji podstiče agregaciju trombocita i vazokonstrikciju) u trombocitima. Ovaj efekat je trajan i obično traje tokom celih 8 dana životnog veka trombocita.

Paradoksalno, acetilsalicilna kiselina takođe inhibira sintezu prostaciklina (prostaglandin koji inhibira agregaciju trombocita i ima vazodilatacijsko dejstvo) u endotelnim ćelijama krvnih sudova. Ovaj efekat je privremen.

Čim se acetilsalicilna kiselina eliminiše iz krvi, nukleusne endotelne ćelije ponovno sintetišu prostaciklin.

Kao rezultat toga, pojedinačna mala dnevna doza acetilsalicilne kiseline (< 100 mg/dnevno) dovodi do inhibicije tromboksana A₂ u trombocitima, a da pri tome ne utiče značajno na sintezu prostaciklina.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije rosuvastatin/acetilsalicilna kiselina u svim podgrupama pedijatrijske populacije za odobrenu indikaciju (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija, distribucija

Rosuvastatin

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se približno 5 sati nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 20%. Rosuvastatin se u velikoj meri preuzima u jetri koja je primarno mesto sinteze holesterola i klirensa LDL-holesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 L. Približno 90% rosuvastatina se vezuje za proteine plazme, pre svega za albumin.

Geniski polimorfizmi: Raspoloživost inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. Kod pacijenata sa genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA dovode se u vezu sa povećanom izloženosti rosuvastatinu (PIK) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipovima. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje je poznato da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza rosuvastatina.

Acetilsalicilna kiselina

Nakon oralne primene, acetilsalicilna kiselina se brzo resorbuje u proksimalnom delu tankog creva. Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se nakon 0,5-2 sata. Međutim, znatan deo doze hidrolizuje se u želudačnom zidu tokom resorpcije.

Resorpcija acetilsalicilne kiseline je generalno brza i potpuna nakon oralne primene. Hrana smanjuje brzinu resorpcije acetilsalicilne kiseline, ali ne i raspon resorpcije.

Volumen distribucije acetilsalicilne kiseline iznosi približno 0,20 L/kg telesne mase. Prvi produkt konverzije dobijen iz acetilsalicilne kiseline je antiinflamatorna, efikasna salicilna kiselina koja se u udelu od 90% veže na proteine plazme, uglavnom albumin.

Salicilna kiselina se polako raspršuje u sinoviju i sinovijalnu tečnost. Prodire u posteljicu i prelazi u majčino mleko.

Biotransformacija, eliminacija

Rosuvastatin

Rosuvastatin se ograničeno metaboliše (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma korišćenjem humanih hepatocita ukazuju da se rosuvastatin sporo metaboliše putem citohroma P450. CYP2C9 je bio osnovni izoenzim koji je uključen u metabolizam rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj meri. Glavni identifikovani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% inhibitorne aktivnosti na nivou cirkulišuće HMG-CoA reduktaze. Približno 90% rosuvastatina se izluči u nepromenjenom obliku fecesom (u obliku resorbovane i neresorbovane aktivne supstance), a ostatak se izlučuje urinom. Približno 5% se izluči urinom u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije leka iz plazme iznosi 20 sati. Geometrijska srednja vrednost ukupnog telesnog klirensa iznosi 50 L/h (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za unos rosuvastatina u ćelije jetre uključen je membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina se prvenstveno pretvara u salicilnu kiselinu hidrolizom. Poluživot acetilsalicilne kiseline je kratak, otprilike 15-20 minuta.

Salicilna kiselina se zatim pretvara u konjugate glicinske kiseline i glukuronske kiseline, te tragove gentizinske kiseline. Pri većim terapijskim dozama već je prekoračen kapacitet konverzije salicilne kiseline, a farmakokinetika nije linearna. To uzrokuje da se poluvek eliminacije salicilne kiseline produži sa nekoliko sati na približno 24 sata.

Izlučivanje je uglavnom putem bubrega.

Tubularna resorpcija salicilne kiseline zavisi od pH. Alkaliziranjem urina udeo nepromenjene salicilne kiseline u izlučivanju povećava se sa približno 10% na približno 80%.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promena u farmakokinetičkim parametrima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne grupe pacijenata

Uzrast i pol

Kod odraslih osoba uzrast ili pol nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina kod dece i adolescenata sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom bila je slična kao kod odraslih dobrovoljaca.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana PIK i C_{max} rosuvastatina u krvi Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejci) za razliku od pripadnika bele rase. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana PIK i C_{max} . Populaciona farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bele i crne rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega uočeno je da blaga do umerena oštećenja funkcije bubrega ne utiču na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mmol/L) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave dobrovoljce. Koncentracija rosuvastatina u stanju ravnoteže kod ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu kod ispitanika sa 7 ili manje bodova po *Child-Pugh*-ovoj klasifikaciji. Dva ispitanika sa 8 i 9 bodova imala su barem dvostruko povećanje sistemske izloženosti u odnosu na ispitanike sa manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva sa ispitanicima koji imaju više od 9 bodova.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rosuvastatin

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik kod ljudi na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Nisu sprovedeni specifični testovi procene uticaja na hERG. Neka od neželjenih dejstava, koja nisu zabeležena u kliničkim ispitivanjima, ali su uočene na životinjama 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. Toksičan uticaj na testise majmuna i pasa uočen je pri većim dozama. Reproductivna toksičnost bila je evidentna kod pacova, a ogledala se u smanjenoj veličini i telesnoj masi mladunčadi i njihovom preživljavanju. Ova dejstva su pokazana pri dozama toksičnim za majku, gde je sistemska izloženost leku bila nekoliko puta veća od terapijske izloženosti.

Acetilsalicilna kiselina

Pretklinički bezbednosni profil acetilsalicilne kiseline je dobro dokumentovan. U ispitivanjima na životinjama, salicilati nisu pokazali oštećenja organa osim oštećenja bubrega u slučaju velikih doza.

Acetilsalicilna kiselina je detaljno ispitana na moguće mutagene i kancerogene efekte; nisu utvrđeni relevantni dokazi potencijalnih mutagenih ili kancerogenih efekata.

Zabeleženo je da salicilati imaju teratogene efekte (kao što su srčane i koštane malformacije, gastroshiza) na nekoliko životinjskih vrsta. Opisani su poremećaji implantacije, embriotoksični i fetotoksični efekti, kao i poremećaji sposobnosti učenja kod prenatalno izloženog potomstva acetilsalicilnoj kiselini.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Film tableta rosuvastatina:

Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna;

Magnezijum-oksidi, teški;

Krospovidon (tip A);

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete

Polivinil alkohol, delimično hidrolizovan;

Titan-dioksid (E 171);

Talk;

Gvožđe-oksidi, žuti (E 172);

Sojin lecitin;

Gvožđe-oksidi, crveni (E 172);

Ksantan guma;

Gvožđe (III, IV)-oksidi, crni (E 172).

Tableta sa acetilsalicilnom kiselinom:

Celuloza, mikrokristalna;

Skrob, kukuruzni;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Stearinska kiselina.

Kapsula, tvrda:

Želatin;

Titan-dioksid (E 171);

Indigotin lak -FD&C Blue2 (E132);

Gvožđe-oksidi, žuti (E 172).

Mastilo za štampu:

Šelak;

Propilenglikol;

Amonijak, rastvor koncentrovani;

Gvožđe (III,IV)-oksidi, crni (E 172);

Kalijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PA-ALU-PVC/ ALU) sa 10 kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 kapsula, tvrdih (ukupno 30 kapsula, tvrdih) 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 AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Startina, 5 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: 515-01-02302-21-001

Startina, 10 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: 515-01-02303-21-001

Startina, 20 mg + 100 mg, kapsule, tvrde: 515-01-02304-21-001

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

Datum prve dozvole: 20.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2023.