

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Crestor 5 mg filmsko obložene tablete
Crestor 10 mg filmsko obložene tablete
Crestor 20 mg filmsko obložene tablete
Crestor 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg: ena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki 5,2 mg kalcijevega rosuvastatinata). Ena tableta vsebuje 90,1 mg laktoze kar ustreza 94,88 mg laktoze monohidrata.

10 mg: ena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki 10,4 mg kalcijevega rosuvastatinata). Ena tableta vsebuje 86,7 mg laktoze kar ustreza 91,3 mg laktoze monohidrata.

20 mg: ena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki 20,8 mg kalcijevega rosuvastatinata). Ena tableta vsebuje 173,5 mg laktoze kar ustreza 182,6 mg laktoze monohidrata.

40 mg: ena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki 41,6 mg kalcijevega rosuvastatinata). Ena tableta vsebuje 159,9 mg laktoze kar ustreza 168,32 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

5 mg: filmsko obložena tableta

Okrogle tablete rumene barve z vtisnjenima oznakama "ZD4522" in "5" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

10 mg: filmsko obložena tableta

Okrogle tablete rožnate barve z vtisnjenima oznakama "ZD4522" in "10" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

20 mg: filmsko obložena tableta

Okrogle tablete rožnate barve z vtisnjenima oznakama "ZD4522" in "20" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

40 mg: filmsko obložena tableta

Ovalne tablete rožnate barve z vtisnjenima oznakama "ZD4522" na eni strani in "40" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) in mešano dislipidemijo (tipa IIb)-kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, hujšanje) ni bil zadovoljiv.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo-kot dodatek dieti in drugim ukrepom za zmanjšanje vrednosti lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da imajo veliko tveganje prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek odpravljanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolniku predpisati standardno dieto za zmanjševanje vrednosti holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje je individualno, v skladu s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom nanj ter veljavnimi smernicami.

Zdravilo Crestor je mogoče vzeti kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočen začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat na dan; tako pri bolnikih, ki se še niso zdravili s statini kot tudi pri tistih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugim zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. Pri izbiri začetnega odmerka je potrebno upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika in njihovo tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni kot tudi možno tveganje zaradi neželenih učinkov. Odmerek se lahko po potrebi zveča na naslednjo stopnjo po štirih tednih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8) je titracija odmerka do 40 mg po dodatnih 4 tednih potrebna le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo) in pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen. Te bolnike je potrebno rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri uvedbi 40 mg odmerka je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

V študiji zmanjševanja tveganja srčno-žilnih dogodkov je bil uporabljen odmerek 20 mg na dan (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Otroke mora zdraviti specialist.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let (s stopnjo po Tannerju < II-V)

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

Pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen začetni odmerek 5 mg na dan.

- Za otroke, stare od 6 do 9 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je običajen razpon odmerkov od 5 do 10 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov nad 10 mg v tej skupini bolnikov nista raziskani.
- Za otroke, stare od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je običajen razpon odmerkov od 5 do 20 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov nad 20 mg v tej skupini bolnikov nista raziskani.

Prilaganje je treba pri pediatričnih bolnikih narediti v skladu z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Pri otrocih, starih od 6 do 17 let, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je priporočeni največji odmerek 20 mg enkrat na dan.

Priporočeni začetni odmerek je od 5 do 10 mg enkrat na dan, odvisno od starosti, telesne mase in predhodne uporabe statinov. Prilagajanje do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan je treba pri pediatričnih bolnikih izvesti v skladu z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušeni z drugimi odmerki razen z odmerkom 20 mg je v tej skupini bolnikov malo.

40 mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, nista raziskani. Zato zdravila Crestor ni priporočljivo uporabljati za otroke, mlajše od 6 let.

Uporaba pri starejših

Začetni odmerek 5 mg je priporočen pri bolnikih > 70 let (glejte poglavje 4.4). Drugo prilagajanje odmerka v zvezi s starostjo ni potrebno.

Odmerjanje pri bolnikih z odpovedjo ledvic

Bolnikom z blagim do zmerno hudim poslabšanjem delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno odpovedjo ledvic. Uporaba zdravila Crestor pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic je kontraindicirana pri vseh odmerkih (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z odpovedjo jeter

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni zvečala. Zvečala se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Ni izkušenj glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici. Uporaba zdravila Crestor je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočen začetni odmerek za bolnike azijskega rodu je 5 mg. Uporaba 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri bolnikih azijskega rodu.

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Crestor.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočen začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri nekaterih od teh bolnikov (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če je zdravilo Crestor uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem, glejte poglavji 4.4 in 4.5). Priporočljivo je, da zdravnik, ki predpisuje zdravilo Crestor, prebere ustrezne informacije o zdravilu/zdravilih, ki ga/jih namerava uporabiti skupaj z zdravilom Crestor. Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih; če je treba, pride v poštev začasna prekinitvev zdravljenja z zdravilom Crestor. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Crestor ni mogoče

izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka zdravila Crestor (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Pri bolnikih, ki so preobčutljivi za rosuvastatin ali katero koli pomožno snov zdravila,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, tudi nepojasnjeno trajnejšim zvečanjem serumske vrednosti transaminaz in kakršnim koli zvečanjem serumske vrednosti transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (Upper limit of normal-ULN),
- pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki sočasno dobivajo ciklosporin,
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja ter pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.6).

Uporaba 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih je prisoten kateri od predispozicijskih dejavnikov za miopatijo/rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min (1 ml/s)),
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih obolenj,
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- stanja, ko se lahko pojavijo povečane plazemske koncentracije zdravila,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasna uporaba fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2.)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na ledvice

Proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna, se je pojavila pri bolnikih, ki so dobivali velike odmerke zdravila Crestor, zlasti 40 mg, kjer je bila v večini primerov proteinurija prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče bolezni ledvic (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih okvarah, pri uporabi v obdobju trženja, je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletno mišičje

Pri jemanju zdravila Crestor so pri bolnikih opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo in v redkih primerih tudi rabdomiolizo, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg. Pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralcem HMG-CoA reduktaze so zelo redko poročali o primerih rabdomiolize. Pri kombinirani uporabi je potrebna previdnost, saj farmakodinamična medsebojna delovanja ne morejo biti izključena (glejte poglavje 4.5). Kot tudi pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze je število poročil o rabdomiolizi, povezani z uporabo zdravila Crestor v obdobju trženja, večje pri odmerku 40 mg.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze se ne sme meriti po napornem razgibavanju ali če obstaja drug verjeten vzrok zvečanja vrednosti kreatin-kinaze, ki lahko vpliva na izvid. Če je izhodiščna vrednost kreatin-kinaze bistveno zvečana ($> 5x$ ULN), je treba v pet do sedmih dneh izvesti test za potrditev izvida. Če ponovljeni test potrdi izhodiščno vrednost kreatin-kinaze $> 5x$ ULN, se ne sme začeti z zdravljenjem.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce HMG-CoA reduktaze je treba tudi zdravilo Crestor predpisati zelo previdno bolnikom, pri katerih obstajajo dejavniki, ki lahko vplivajo na pojav miopatije/rabdomiolize. Taki dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj,
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, ko se plazemske vrednosti lahko zvečajo (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati, kako nevarno bi bilo zdravljenje in kolikšna njegova koristnost, bolnika pa je priporočeno spremljati. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze bistveno zvečane (> 5x ULN) se ne sme začeti z zdravljenjem.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin v mišicah, oslabeledosti ali krčev, še posebej če je to povezano tudi z občutkom slabosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo zdravnika. Pri takih bolnikih je treba meriti vrednost kreatin-kinaze. Zdravljenje je treba ustaviti, če je njena vrednost bistveno zvečana (> 5x ULN) ali če so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost kreatin-kinaze \leq 5x ULN). Če simptomi izginejo in se vrednost kreatin-kinaze normalizira, je treba pretehtati, ali bolnik spet lahko začne dobivati najmanjši odmerek zdravila Crestor ali drugega zaviralca HMG-CoA reduktaze; v tem primeru ga je treba skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin-kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvišanje kreatin-kinaze, ki trajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Crestor prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno z zdravilom Crestor prejelo še druga zdravila, niso dokazali zvečanja vpliva zdravila Crestor na skeletne mišice. Zvečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce HMG-CoA reduktaze hkrati s fibrati vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, proteaznimi zaviralci in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil zveča nevarnost pojava miopatije ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z zdravilom Crestor in gemfibrozilom ni priporočeno. Skrbno je treba pretehtati, kolikšna je koristnost kombinirane uporabe zdravila Crestor in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo nivoja lipidov in kolikšna morebitna nevarnost. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi s fibrati (glejte poglavja 4.5 in 4.8).

Zdravila Crestor se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline ali v obdobju 7 dni po prenehanju njihove uporabe. Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba uporabo statina prekiniti med celotnim obdobjem zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so bili opisani primeri rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic. Zdravljenje s statinom se lahko ponovno začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajnejše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino (npr. za zdravljenje hudih okužb) je treba potrebo po sočasni uporabi zdravila Crestor in

fusidne kisline pretehtati od bolnika do bolnika in kombinacijo uporabljati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Crestor ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki bi utegnila biti miopatija ali bi lahko povzročila razvoj odpovedi ledvic zaradi rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje; nenadzorovani krči).

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Crestor nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se bolniku med uporabo zdravila Crestor pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, takšen bolnik nikoli več ne sme dobiti zdravila Crestor.

Vpliv na jetra

Tako kot druge zaviralce HMG-CoA reduktaze je treba tudi zdravilo Crestor uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki prekomerno uživajo alkoholne pijače in/ali imajo bolezen jeter v anamnezi.

Priporočeno je, naj se testi za ugotavljanje delovanja jeter opravljajo pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku. Zdravljenje z zdravilom Crestor je treba ustaviti ali pa njegov odmerek zmanjšati, če serumske vrednosti transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrne transaminaze) v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom uporabe zdravila Crestor najprej zdraviti osnovno bolezen.

Rasa

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je izpostavljenost Azijcev večja od izpostavljenosti belcev (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Proteazni zaviralci

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejeli sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemajo zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z zdravilom Crestor kot možnost za povečanje koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z zdravilom Crestor in med povečevanjem njegovega odmerjanja pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Brez prilagoditve odmerka zdravila Crestor sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Laktozna intoleranca

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med pojavnimi značilnostmi so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot skupina zvišajo glukozo v krvi. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo visoko tveganje za nastanek sladkorne bolezni, lahko povzročijo takšno stopnjo hiperglikemije, da je potrebna ustrezna obravnava sladkorne bolezni. Vendar pa znižanje ogroženosti za bolezen žilja, ki ga dosežemo s statini, odtehta takšno tveganje, zato to ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statinom. Bolnike s tveganjem za hiperglikemijo (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila opisana skupna pogostnost sladkorne bolezni 2,8 % med uporabo rosuvastatina in 2,3 % med uporabo placeba, večinoma pri bolnikih, ki so imeli koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih značilnosti spolnega dozorevanja po Tannerjevi razvrstitvi pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na dvoletno obdobje. Po dveh letih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin-kinaze > 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci transportnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba zdravila Crestor z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko poveča koncentracijo rosuvastatina v plazmi in poveča tveganje za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 in preglednico 1).

Ciklosporin: Med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Crestor in ciklosporinom je vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Zdravilo Crestor je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba ne vpliva na plazemske koncentracije ciklosporina.

Zaviralci proteaz: Pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev in rosuvastatina lahko pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatina (glejte preglednico 1), čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem vrednosti AUC in približno sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba zdravila Crestor in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka zdravila Crestor, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Med sočasno uporabo zdravila Crestor in gemfibrozila sta C_{max} in vrednost AUC rosuvastatina dvakrat večja (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih medsebojnih delovanj s fenofibratom, medtem ko se farmakodinamična medsebojna delovanja lahko pojavijo. Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA reduktaze in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerku, ki znižuje koncentracijo lipidov (> ali enaka 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije najverjetneje zato, ker lahko tudi sami

povzročajo miopatijo. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerki.

Ezetimib: Sočasna uporaba 10 mg zdravila Crestor in 10 mg ezetimiba je pri bolnikih s hiperholesterolemijo povzročila 1,2-kraten porast vrednosti AUC rosuvastatina (preglednica 1). Vendar farmakodinamična medsebojna delovanja v smislu neželenih učinkov med zdravilom Crestor in ezetimibom ne morejo biti izključena (glejte poglavje 4.4).

Antacid: Med sočasno uporabo zdravila Crestor in antacidne suspenzije, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša za približno 50 %. Učinek je bil blažji, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju zdravila Crestor. Kliničen pomen tega medsebojnega delovanja ni bil raziskan.

Eritromicin: Zaradi sočasne uporabe zdravila Crestor in eritromicina se vrednost AUC rosuvastatina zmanjša za 20 %, C_{max} pa za 30 %. Medsebojno delovanje je morda posledica zvečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Ticagrelor: Ticagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čemer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem še ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdomiolizo.

Encimi citokroma P450: V študijah *in vitro* in *in vivo* so ugotovili, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni.

Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1): Če je treba zdravilo Crestor uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek zdravila Crestor prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (vrednost AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg zdravila Crestor enkrat na dan. Največji dnevni odmerek zdravila Crestor je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg zdravila Crestor, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20-mg odmerek zdravila Crestor z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek zdravila Crestor s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Če se izkaže, da zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, toda v primeru povečanja odmerka zdravila Crestor na več kot 20 mg je potrebna previdnost.

Preglednica 1. Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (vrednost AUC; v padajočem zaporedju velikosti) iz objavljenih kliničnih preskušanj

2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina

| Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem | Odmerna shema rosuvastatina | Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina* |
|---|-----------------------------|--|
| sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 7,4-kratno ↑ |
| ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev | 10 mg 1x/dan, 10 dni | 7,1-kratna ↑ |
| darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni | 5 mg, enkratni odmerek | 5,2-kratno ↑ |

| | | |
|---|---------------------------|--------------|
| regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni | 5 mg, enkratni odmerek | 3,8-kratno ↑ |
| atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 3,1-kratna ↑ |
| roksadustat 200 mg 4x/dan | 10 mg, enkratni odmerek | 2,9-kratno ↑ |
| velpatasvir 100 mg 1x/dan | 10 mg, enkratni odmerek | 2,7-kratno ↑ |
| ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan /dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni | 5 mg, enkratni odmerek | 2,6-kratno ↑ |
| teriflunomid | ni na voljo | 2,5-kratno ↑ |
| grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 2,3-kratno ↑ |
| glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni | 5 mg enkrat na dan, 7 dni | 2,2-kratno ↑ |
| lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni | 20 mg 1x/dan, 7 dni | 2,1-kratna ↑ |
| kapmatinib 400 mg 2x/dan | 10 mg, enkratni odmerek | 2,1-kratno ↑ |
| klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah | 20 mg, enkratni odmerek | 2-kratna ↑ |
| fostatinib 100 mg 2x/dan | 20 mg, enkratni odmerek | 2,0-kratno ↑ |
| febuksostat 120 mg 1x/dan | 10 mg enkratni odmerek | 1,9-kratna ↑ |
| tafamidis 61 mg 1. in 2. dan 2x/dan, nato od 3. do 9. dne 1x/dan | 10 mg, enkratni odmerek | 2,0-kratno ↑ |
| gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni | 80 mg, enkratni odmerek | 1,9-kratna ↑ |

Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina

| Odmerna shema zdravila z medsebojnimi delovanji | Odmerna shema rosuvastatina | Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina* |
|---|-----------------------------|--|
| eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 1,6-kratna ↑ |
| darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni | 10 mg 1x/dan, 7 dni | 1,5-kratna ↑ |
| tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 1,4-kratna ↑ |
| dronedaron 400 mg 2x/dan | ni na voljo | 1,4-kratna ↑ |
| itakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni | 10 mg, enkratni odmerek | 1,4-kratna ↑** |
| ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni | 10 mg, 1x/dan, 14 dni | 1,2-kratna ↑** |

Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina

| Odmerna shema zdravila z medsebojnimi delovanji | Odmerna shema rosuvastatina | Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina* |
|---|-----------------------------|--|
| eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni | 80 mg, enkratni odmerek | 20 % ↓ |

baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni

20 mg, enkratni odmerek

47 % ↓

*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot "↑" in zmanjšanje kot "↓".

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki zdravila Crestor; preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje

AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina:

aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol, odmerjanje 200 mg 7 dni 2x/dan; rifampin, odmerjanje 450 mg 7 dni 1x/dan; silimarín, odmerjanje 140 mg 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Crestor ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze, zveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z zdravilom Crestor ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje: Med sočasno uporabo zdravila Crestor in peroralnih kontraceptivov se vrednost AUC etinilestradiola zveča za 26 %, norgestrela pa za 34 %. Zvečanje teh plazemskih vrednosti je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov o ženskah, ki sočasno uporabljajo zdravilo Crestor in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni, vendar možnost podobnega učinka ne sme biti izključena. Kljub temu pa je bila kombinacija v kliničnih preskušanjih zelo pogosta; preiskovanke pa so jo dobro prenašale.

Druga zdravila:

Digoksin: Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj z digoksinom.

Fusidna kislina: Študij medsebojnega delovanja z rosuvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Med sočasno uporabo sistemske fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali je farmakodinamično ali farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so dobivali to kombinacijo, so bili opisani primeri rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba uporabo zdravila Crestor prekiniti med celotnim obdobjem zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Pediatrična populacija:

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Crestor med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost:

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja HMG-CoA reduktaze pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. V študijah na živalih so ugotovili, da so podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja omejeni (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

Dojenje:

Omejeni podatki iz objavljenih poročil kažejo, da je rosuvastatin prisoten v materinem mleku. Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Zaradi mehanizma delovanja zdravila Crestor, obstaja potencialno tveganje za neželene učinke pri dojenčku. Zdravilo Crestor je med dojenjem kontraindicirano.

Plodnost:

Pri uporabi rosuvastatina ni znanih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Crestor na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Na podlagi njegovih farmakodinamičnih lastnosti pa je malo verjetno, da bi vplival na to sposobnost. Med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji se je treba zavedati, da se lahko med zdravljenjem pojavi vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki med uporabo zdravila Crestor so na splošno blagi in prehodni. Zaradi neželenih učinkov so iz kontroliranih kliničnih preskušanj umaknili manj kot 4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Crestor.

Seznam neželenih učinkov v preglednici 2

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih (SOC).

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasne ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redke ($< 1/10.000$) in neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 2. Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja

| Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---|--------------------------------|----------------|--|-----------------------------------|--|
| <i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i> | | | trombocitopenija | | |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | | | preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom | | |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i> | sladkorna bolezen ¹ | | | | |
| <i>Psihiatrične motnje</i> | | | | | depresija |
| <i>Bolezni živčevja</i> | glavobol omotica | | | polinevropatija izguba spomina | periferna nevropatija motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi |

| Organski sistem | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana |
|---|---|-----------------------------------|---|------------------------|---|
| | | | | | morami) miastenija gravis |
| <i>Očesne bolezni</i> | | | | | očesna miastenija |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | | | | | kašelj dispneja |
| <i>Bolezni prebavil</i> | zaprtost navzea bolečine v trebuhu | | pankreatitis | | driska |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | | zvišanje jetrnih transaminaz | zlatenica hepatitis | |
| <i>Bolezni kože in podkožja</i> | | srbenje izpuščaj urtikarija | | | Stevens-Johnso nov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) |
| <i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i> | mialgija | | miopatija (vključno z miozitisom) rabdomioliza lupusu podoben sindrom raztrganine mišic | artralgija | bolezni tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija |
| <i>Bolezni sečil</i> | | | | hematurija | |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i> | | | | ginekomastija | |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | astenija | | | | edemi |

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Tako kot velja za druge zaviralce HMG-CoA reduktaze, so tudi pri uporabi zdravila Crestor neželeni učinki povezani z velikostjo odmerka.

Vpliv na ledvice:

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Crestor, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri < 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali je spontano izginila ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih

preskušanj in izkušenj v obdobju trženja do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Crestor, medtem ko podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pogostnost.

Vpliv na skeletno mišičje:

Pri jemanju zdravila Crestor so pri bolnikih opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo z in brez akutne odpovedi ledvic, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg.

Vrednost kreatin-kinaze se je v skladu z velikostjo odmerka zvečala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost kreatin-kinaze zvečana (> 5x ULN), je treba zdravljenje ustaviti (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra:

Serumska vrednost transaminaz se je pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin – tako kot pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze – v skladu z velikostjo odmerka zvečala. V večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Naslednji neželeni učinki so opisani pri nekaterih statinih:

spolna disfunkcija,

izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem o zvišanju vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

Pediatrična populacija:

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so zvišanje kreatin-kinaze > 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opazili pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. Zdravljenje je simptomatsko. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednost kreatin-kinaze. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, zaviralci HMG-CoA reduktaze

ATC oznaka: C10A A07

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec HMG-CoA reduktaze, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekurzor holesterola.

Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu zmanjševanja vrednosti holesterola.

Rosuvastatin zvečuje število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice in zveča prevzem in katabolizem LDL ter zavira nastajanje VLDL v jetrih in tako zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Crestor zmanjšuje zvečano koncentracijo holesterola LDL, celokupnega holesterola in trigliceridov ter poveča vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL, trigliceridov vezanih v VLDL in zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, celokupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 3. Učinkovitost odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

| odmerek | N | holesterol LDL | celokupni holesterol | holesterol HDL | TG | holesterol ne-HDL | 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 |

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa po dveh tednih.

Učinek je običajno največji po štirih tednih zdravljenja, nato pa tak tudi ostane.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Crestor je učinkovito pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje (ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih skupinah bolnikov, na primer sladkornih bolnikov) in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih raziskave III. faze je bilo zdravljenje z zdravilom Crestor na podlagi smernic European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) učinkovito pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb (srednja izhodiščna vrednost holesterola LDL: 4,8 mmol/l). Okoli 80 % bolnikov, ki so jemali po 10 mg zdravila, je po EAS doseglo ciljno vrednost za holesterol LDL (< 3 mmol/l).

V veliki študiji je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka, prejelo 20 do 80 mg zdravila Crestor. Vsi odmerki so ugodno vplivali na lipidne parametre in doseganje ciljnih vrednosti. Po titriranju dnevnega odmerka na 40 mg (12 tednov zdravljenja) se je vrednost holesterola LDL zmanjšala za 53 %. Triintrideset odstotkov (33 %) bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (< 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprtem preskušanju z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih (vključno z 8 pediatričnimi bolniki) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov

odziv na zdravljenje z 20 do 40 mg odmerki zdravila Crestor. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

V kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov je zdravilo Crestor med kombiniranim zdravljenjem s fenofibratom dodatno prispevalo k učinkovitemu zmanjšanju vrednosti trigliceridov, v kombinaciji z niacinom pa k zvišanju ravni holesterola HDL (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, dvojno slepi, placebo-kontrolirani klinični študiji (METEOR) so 984 preiskovancev, starih med 45 in 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (opredeljeno tveganje po Framinghamski študiji < 10 % v 10 letih) in povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem Debeline Intime Medije karotidne arterije), randomizirali na 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo za dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene DIM na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm/leto (95 % CI: -0,0196 do -0,0093; $p < 0,0001$). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščem -0,0014 mm/leto (-0,12 %/leto (neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen značilno napredovala +0,0131 mm/leto (1,12 %/leto ($p < 0,0001$)). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zmanjšanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupina preiskovancev, ki je bila vključena v METEOR preskušanje, je imela nizko tveganje za srčno-žilne bolezni in ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje z zdravilom Crestor 40 mg. Odmerek 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi: V intervencijskem preskušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER) so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17802 moških (starost ≥ 50 let) in ženskah (starost ≥ 60 let).

Udeležence študije so randomizirali na placebo ($n = 8901$) ali 20 mg rosuvastatina enkrat na dan ($n = 8901$) in so jih spremljali povprečno 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini z rosuvastatinom zmanjšala za 45 % v primerjavi s skupino s placebom ($p < 0,001$).

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno framinghamsko oceno tveganja > 20 % (1558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,028$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,193$). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE ≥ 5 % (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombinirane končne točke srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,076$).

V preskušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi neželenega učinka nehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pogosteje ali enako pogosto kot pri placebo, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom kontrolirani 12-tedenski študiji (n = 176, 97 fantov in 79 deklet), ki ji je sledila 40-tedenska odprta faza s titriranjem odmerka rosuvastatina (n = 173, 96 fantov in 77 deklet), so bolniki, stari od 10 do 17 let (s stopnjo od II do V po Tannerju, dekleta vsaj 1 leto po menarhi), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo dobivali 5, 10 ali 20 mg rosuvastatina ali placeba na dan 12 tednov potem pa so vsi dobivali rosuvastatin vsak dan 40 tednov. Ob vključitvi v študijo je bilo približno 30 % bolnikov, starih od 10 do 13 let, porazdelitev po stopnjah po Tannerju pa je bila: približno 17 % II. stopnja, približno 18 % III., približno 40 % IV. in približno 25 % V.

Holesterol LDL se je s 5 mg rosuvastatina znižal za 38,3 %, z 10 mg za 44,6 % in z 20 mg za 50,0 %, s placebom pa za 0,7 %.

Na koncu 40-tedenske odprte faze s titriranjem do cilja je z odmerkom do največ 20 mg enkrat na dan 70 od 173 bolnikov (40,5 %) doseglo ciljni holesterol LDL manj kot 2,8 mmol/l.

Po 52 tednih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4). To preskušanje (n = 176) ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov zdravila.

Rosuvastatin so raziskali tudi v 2-letni odprti, do cilja titrirani študiji pri 198 otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 do 17 let (88 fantov in 110 deklet, stopnja po Tannerju < II-V). Začetni odmerek je bil za vse bolnike 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Bolnikom, starim od 6 do 9 let (n = 64), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starim od 10 do 17 let (n = 134) pa do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan.

Po 24 mesecih zdravljenja z rosuvastatinom je bil povprečni odstotek (po metodi najmanjših kvadratov) zmanjšanja holesterola LDL od izhodišča -43 % (izhodišče: 236 mg/dl, 24. mesec: 133 mg/dl). Povprečni odstotki znižanja (po metodi najmanjših kvadratov) holesterola LDL od izhodišča so bili po posameznih skupinah: 6 do < 10 let -43 % (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl), od 10 do < 14 let -45 % (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) in od 14 do < 18 let -35 % (izhodišče: 241 mg/dl, 24. mesec: 153 mg/dl).

Rosuvastatin v odmerkih 5 mg, 10 mg in 20 mg je v primerjavi z izhodiščem dosegel tudi statistično značilne povprečne spremembe naslednjih sekundarnih lipidnih in lipoproteinskih spremenljivk: holesterol HDL, celokupni holesterol, holesterol ne-HDL, holesterol LDL/holesterol HDL, celokupni holesterol/holesterol HDL, trigliceridi/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL, ApoB, ApoB/ApoA-1. Vse te spremembe so bile v smeri izboljšanih odzivov lipidov in so se ohranile v obdobju 2 let.

Po 24 mesecih zdravljenja niso ugotovili nobenega vpliva na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin so v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom raziskali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji pri 14 otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je obsegala aktivno 4-tedensko dietno uvodno fazo (med katero so bolniki jemali 10 mg rosuvastatina), navzkrižno fazo (ta je obsegala 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg, pred katerim ali za katerim je bilo 6-tedensko obdobje uporabe placeba) ter 12-tedensko vzdrževalno fazo (med katero so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina). Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo prejeli ezetimib ali zdravljenje z aferozo, so to nadaljevali med celotno študijo.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno (p = 0,005) znižanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl oz. 2,2 mmol/l). Ugotovili so statistično značilna znižanja celokupnega holesterola (20,1 %, p = 0,003), holesterola ne-HDL (22,9 %, p = 0,003) in ApoB (17,1 %, p = 0,024). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili tudi znižanje trigliceridov ter razmerij holesterol LDL/holesterol HDL, celokupni

holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL in ApoB/ApoA-1. Znižanje holesterola LDL po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina, ki je sledilo 6 tedenskemu jemanju placeba, se je ohranilo v 12 tednih stalnega zdravljenja. Pri enem bolniku je po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 40 mg po titriranju odmerka prišlo do nadaljnjega znižanja vrednosti holesterola LDL (za 8,0 %), celokupnega holesterola (za 6,7 %) in holesterola ne-HDL (za 7,4 %).

V podaljšanju študije z odprtim zdravljenjem se je pri 9 od teh bolnikov pri jemanju 20 mg rosuvastatina v obdobju do 90 tednov zniževanje vrednosti holesterola LDL ohranilo v obsegu od -12,1 % do -21,3 %.

Pri 7 ovrednotenih otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (starih od 8 do 17 let) iz odprte študije forsiranega titriranja (glejte zgoraj) je bil odstotek znižanja holesterola LDL (21,0 %), celokupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi z izhodiščem skladen z znižanjem, opaženim v omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rosuvastatinom za vse podskupine pediatrične populacije, za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, primarne kombinirane (mešane) dislipidemije in preprečevanje srčno-žilnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Plazemska koncentracija rosuvastatina je največja čez približno pet ur po peroralnem zaužitju zdravila. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

Porazdelitev:

Rosuvastatin se obsežno prevzame v jetra, v katerih tudi nastaja največ holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 l. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

Presnova:

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). V študijah presnove *in vitro* so na človeških jetrnih celicah ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Glavni izoencim, ki sodeluje, je CYP2C9, drugi, manj pomembni, pa so 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna presnovka sta N-demetilni in laktonski presnovek. N-demetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin je sam odgovoren za več kot 90 % aktivnosti v krvi krožečega zaviralca HMG-CoA reduktaze.

Izločanje:

Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči s sečem. Približno 5 % se ga s sečem izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja traja približno 19 ur. Razpolovna doba izločanja se z zvečanjem odmerka ne zveča. Geometrijski srednji plazemski očistek znaša okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze sodeluje tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra membranski prenosnik OATP-C. Ta prenosnik je pomemben pri izločanju rosuvastatina preko jeter.

Linearnost:

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se zvečuje proporcionalno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

Posebne skupine bolnikov:

Starost in spol:

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Kaže, da je izpostavljenost učinkovini pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo približno enaka ali nekoliko manjša kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrska populacija", spodaj).

Rasa:

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in C_{max} pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih belcev in črncev.

Odpoved ledvic:

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare ledvic, blaga do zmerno huda bolezen ledvic ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetilnega presnovka pa devetkrat večja. Uravnotežena koncentracija rosuvastatina je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Odpoved jeter:

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare jeter, niso dokazali zvečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Ni izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Genetski polimorfizmi:

Odstranjevanje zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih z genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) obstaja tveganje za večjo izpostavljenost rosuvastatinu. Individualna polimorfizma SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA sta povezana z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (vrednost AUC) kot genotipa SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, a za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Crestor.

Pediatrska populacija:

Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatrskih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pediatrskih bolnikov podobna ali manjša kot izpostavljenost odraslih bolnikov. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmerek in čas.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega delovanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so opazili histopatološke spremembe jeter (ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina) pri miših, podganah in, v manjši meri z učinki v žolčniku, pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili reproduktivne toksične učinke z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno težo in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki

so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev fosfat (E341)
krospovidon
magnezijev stearat (E572)

Obloga tablete

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
triacetin (E1518)
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rumeni (E172) (5 mg tablete)
železov oksid, rdeči (E172) (10 mg, 20 mg in 40 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna opozorila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Škatla s pretisnimi omoti iz aluminijevega laminata/aluminijeve folije s po 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu za 5 mg, 10 mg in 20 mg in 4 x 7 tablet za 40 mg).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/04/00430/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.01.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 15.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 3. 2024