

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Sorvasta 5 mg filmsko obložene tablete  
 Sorvasta 10 mg filmsko obložene tablete  
 Sorvasta 15 mg filmsko obložene tablete  
 Sorvasta 20 mg filmsko obložene tablete  
 Sorvasta 30 mg filmsko obložene tablete  
 Sorvasta 40 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki 5,21 mg kalcijevega rosuvastatina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki 10,42 mg kalcijevega rosuvastatina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki 15,62 mg kalcijevega rosuvastatina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki 20,83 mg kalcijevega rosuvastatina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg rosuvastatina (v obliki 31,25 mg kalcijevega rosuvastatina).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki 41,66 mg kalcijevega rosuvastatina).

Pomožni snovi z znanim učinkom: laktoza, laktoza monohidrat.

Količina laktoze v eni tableti:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg: bele, okrogle, obojstransko nekoliko izbočene filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi in oznako 5 na eni strani.

10 mg: bele, okrogle, obojstransko nekoliko izbočene filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi in oznako 10 na eni strani.

15 mg: bele, okrogle, obojstransko nekoliko izbočene filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi in oznako 15 na eni strani.

20 mg: bele, okrogle, filmsko obložene tablete z zaobljenimi robovi.

30 mg: bele, obojstransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule z zarezo na obeh straneh. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

40 mg: bele, obojstransko izbočene filmsko obložene tablete v obliki kapsule.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb), dodatno ob dieti, kadar je odziv nanjo in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) neustrezen.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, dodatno ob dieti in drugih ukrepih za znižanje ravni lipidov (npr. LDL-afereza) ali kadar ti načini zdravljenja 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**

### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati dieto za znižanje holesterola, ki jo mora med zdravljenjem nadaljevati. Odmerjanje je individualno. Odmerek je treba v skladu z veljavnimi smernicami prilagoditi cilju zdravljenja in bolnikovemu odzivu nanj.

### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg enkrat na dan in je enako za bolnike, ki se še niso zdravili s statinom, in bolnike, ki so prej jemali katerega od drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Pri določanju začetnega odmerka je treba pri bolniku upoštevati raven holesterola in stopnjo srčno-žilnega tveganja v prihodnosti ter možne neželene učinke. 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 30 mg ali do največjega odmerka 40 mg po dodatnih štirih 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 uvajanju odmerkov po 30 mg ali 40 mg je priporočljiv nadzor 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 v starosti 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 populaciji 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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nad 20 mg v tej populaciji nista raziskani.

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

Priporočen začetni odmerek je od 5 mg do 10 mg enkrat na dan, glede na starost, telesno maso in predhodno uporabo statinov. Pri pediatričnih bolnikih mora biti povečevanje odmerka do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan usklajeno s posameznikovim odzivom in prenašanjem zdravila, v skladu s priporočili 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.

Pri tej populaciji so izkušnje z drugimi odmerki (razen z odmerkom 20 mg) omejene.

30 mg in 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 Sorvasta ni priporočljivo uporabljati za otroke, mlajše od 6 let.

#### **Uporaba pri starejših**

Priporočeni začetni odmerek za bolnike, ki so starejši od 70 let, je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Druge prilagoditve odmerka zaradi bolnikove starosti niso potrebne.

#### **Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem**

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Priporočeni začetni odmerek za bolnike z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min oz. 1 ml/s) je 5 mg. Uporaba odmerkov po 30 mg in 40 mg je pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro kontraindicirana. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba rosuvastatina kontraindicirana ne glede na velikost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### **Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem**

Pri bolnikih z oceno 7 ali manj po Child-Pughovi lestvici sistemska izpostavljenost rosuvastatinu ni bila povečana. Pri bolnikih z oceno 8 ali 9 po Child-Pughovi lestvici pa je bila sistemska izpostavljenost povečana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je zato treba presoditi, ali je potrebna ocena ledvičnega delovanja (glejte poglavje 4.4). Z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

#### **Rasa**

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočen začetni odmerek za bolnike azijskega rodu je 5 mg. Odmerek po 30 mg in 40 mg sta zanje kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### **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,

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Sorvasta.

### **Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo**

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4).

Odmerka po 30 mg in 40 mg sta pri nekaterih od teh bolnikov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **Sočasno zdravljenje**

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča, če je zdravilo Sorvasta 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). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih; če je treba, pride v poštev začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom Sorvasta. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Sorvasta ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka zdravila Sorvasta (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Rosuvastatin lahko bolniki jemljejo ob katerikoli uri dneva, neodvisno od obroka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na rosuvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, tudi nepojasnjeno vztrajnim povečanjem transaminaz v serumu ali povečanjem ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN),
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min oz. 0,5 ml/s),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Uporaba odmerkov po 30 mg in 40 mg je kontraindicirana pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rhabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerna ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min oz. 1 ml/s),
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- stanja, pri katerih se lahko poveča koncentracija zdravila v plazmi,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasno jemanje fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Učinki 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 jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40-miligranske; pri večini bolnikov je

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bila prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih okvarah pri uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 30 mg ali 40 mg odmerok zdravila, je smiselno ocenjevanje delovanja ledvic.

#### Učinki na skeletne mišice

O učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in v redkih primerih tudi rabdomiolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z različnimi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi večjih odmerkov od 20 mg. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost. Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o pojavu rabdomiolize v povezavi z jemanjem rosuvastatina v obdobju trženja večje pri odmerku 40 mg.

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 Sorvasta prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

#### *Merjenje kreatin-kinaze*

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivali na meritev. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (na več kot petkratno ZMN) je treba v 5 do 7 dneh izvesti test za potrditev meritve. Če je izhodiščna raven CK pri ponovni meritvi večja od petkratne ZMN, se z zdravljenjem ne sme začeti.

#### *Pred zdravljenjem*

Rosuvastatin je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA zelo previdno predpisovati bolnikom s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven rosuvastatina v plazmi (glejte poglavje 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi o razmerju med tveganostjo zdravljenja in njegovo koristnostjo. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (več kot petkratna ZMN) se z zdravljenjem ne sme začeti.

#### *Med zdravljenjem*

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi z občutkom slabosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Izmeriti jim je treba raven CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je raven CK izrazito povečana (na več kot petkratno ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven CK enaka petkratni ZMN ali manjša). Če simptomi minejo in se raven CK zmanjša na normalno vrednost, je treba presoditi o ponovnem uvajanju rosuvastatina ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje ravni CK 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.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnih raziskavah se pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, učinki na skeletne mišice niso povečali. Poročali pa so o pogostejšem pojavljanju miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati s fibrati (npr. gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija rosuvastatina in gemfibrozila ni priporočena. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov ob sočasnem jemanju rosuvastatina in fibratov ali niacina ter možno tveganje njihove uporabe. Sočasno jemanje odmerkov rosuvastatina po 30 mg in 40 mg in fibratov je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila Sorvasta ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemske zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Sorvasta in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo ledvično odpoved kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

#### Učinki na jetra

Rosuvastatin je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki prekomerno uživajo večje količine alkohola in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen.

Priporočena je preiskava jetrnega delovanja pred zdravljenjem in po treh mesecih zdravljenja. Če je raven transaminaz v serumu večja od trikratne ZMN, je treba rosuvastatin ukiniti ali zmanjšati odmerek. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrne transaminaze) v uporabi 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 zdravljenja z rosuvastatinom zdraviti osnovno bolezen.

#### Rasa

Farmakokinetične raziskave kažejo, da je izpostavljenost Azijcev večja kot pri belcih (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

#### Zaviralci proteaz

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

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila skupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %, sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče 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 v starosti 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).

#### 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. 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 Sorvasta nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

Zdravilo Sorvasta vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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 Sorvasta 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 preglednico 1).

#### *Ciklosporin*

Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Zdravilo Sorvasta je

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni spremenilo koncentracije ciklosporina v plazmi.

#### *Zaviralci proteaz*

Pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev in rosuvastatina lahko pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatina (glejte preglednico 1). 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 AUC in približno sedemkratnim povečanjem  $C_{max}$  rosuvastatina. Sočasna uporaba zdravila Sorvasta in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka zdravila Sorvasta, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednico 1).

#### *Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov*

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali  $C_{max}$  in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Podatki iz študij interakcij kažejo, da pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom niso verjetne, možne pa so farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (v odmerkih 1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost pojava miopatije, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Odmerka po 30 mg in 40 mg sta za sočasno dajanje s fibratom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki se morajo začeti zdraviti s 5 mg tabletami.

#### *Ezetimib*

Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatin in 10 mg ezetimiba je pri bolnikih s hiperholesterolemijo povzročila 1,2-kraten porast AUC rosuvastatina (preglednica 1). Vendar farmakodinamične interakcije v smislu neželenih učinkov med zdravilom Sorvasta in ezetimibom ne morejo biti izključene (glejte poglavje 4.4).

#### *Antacid*

Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjšala za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, če so dajali antacid dve uri po jemanju rosuvastatina. Klinični pomen interakcije ni raziskan.

#### *Eritromicin*

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je za 20 % zmanjšala  $AUC_{0-t}$  rosuvastatina in za 30 % njegova  $C_{max}$ . Interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete pri jemanju eritromicina.

#### *Encimi citokroma P450*

Izsledki raziskav *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Klinično pomembnih interakcij 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 Sorvasta uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek zdravila Sorvasta prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg zdravila Sorvasta enkrat na dan. Največji dnevni odmerek zdravila Sorvasta je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg zdravila Sorvasta, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20-mg odmerek



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravila Sorvasta z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek zdravila Sorvasta s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

#### *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.

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 Sorvasta na več kot 20 mg je potrebna previdnost.

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

#### **Dvakratno ali več kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina**

<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratna ↑
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-kratna ↑
Regorafenib 160 mg, 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratna ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratna ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan /dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratna ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratna ↑
Glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratna ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratna ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratna ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratna ↑

#### **Manj kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina**

<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 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 ↑
Itrakonazol 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 ↑**

PI_Text048577_2	- Updated:	Page 9 of 20
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba 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 uporabo rosuvastatina samega. 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 rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje

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: aleglitzar 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 rosuvastatinom ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, zveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z rosuvastatinom ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje INR.

#### *Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomestno zdravljenje*

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerka peroralnega kontraceptiva. Pri sočasnem dajanju rosuvastatina in zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje ni podatkov o farmakokinetiki, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preskušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

#### *Druga zdravila*

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

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. 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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rosuvastatin je med nosečnostjo in dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

#### Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo.

#### Dojenje

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, je nevarnost morebitnih škodljivih posledic zaviranja reduktaze HMG-CoA večja od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz študij na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah ni (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Ni podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni dogodki, ki so se pojavili med uporabo rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je zaradi njih zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov.

#### 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).

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z rosuvastatinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana</b>
Bolezni krvi in limfatičnega			trombocitopenija		

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
sistema					
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom		
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen <sup>1</sup>				
Psihiatrične motnje					depresija
Bolezni živčevja	glavobol omotica			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami) miastenija gravis
Očesne bolezni					očesna miastenija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					kašelj dispneja
Bolezni prebavil	obstipacija navzea bolečine v trebuhu		pankreatitis		driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišanje jetrnih transaminaz	zlatenica hepatitis	
Bolezni kože in podkožja		srbenje izpuščaj urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom) rabdomioliza sindrom, podoben lupusu ruptura mišice	artralgija	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija bolezni tetiv, včasih zapleti zaradi ruptur
Bolezni sečil				hematurija	
Motnje reprodukcije in				ginekomastija	

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
dojk					
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija				edemi

<sup>1</sup> Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče  $\geq$  5.6 mmol/l, ITM  $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pojav neželenih učinkov povezan z velikostjo odmerka.

**Učinki na ledvice:** Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, 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 manj kot 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 podatkov v obdobju trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

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

**Učinki na skeletne mišice:** O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov rosuvastatina, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano zvišanje ravni CK. Povečanje je bilo večinoma blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven CK zviša (na več kot petkratno ZMN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

**Učinki na jetra:** Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje transaminaz. Večina primerov je bila blaga, nesimptomatska in prehodna.

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje v spolnosti,
- 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 zvišanja vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

**Pediatrična populacija:** V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so zvišanje kreatin-kinaze nad 10-kratno ZMN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opažali 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

PI_Text048577_2	- Updated:	Page 13 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

delavec 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba jetrno delovanje in raven CK. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, ATC oznaka: C10AA07.

#### Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola. Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu za zniževanje ravni holesterola.

Rosuvastatin poveča število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice, pospeši privzem in katabolizem LDL in zavira nastajanje VLDL v jetrih ter tako zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

#### Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Zniža tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zviša raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

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

odmere k	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Terapevtski učinek postane zaznaven teden dni po začetku zdravljenja, 90 % največjega učinka lahko izmerimo po dveh tednih. Učinek je običajno največji po štirih tednih in se potem ne spreminja več.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Rosuvastatin je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje – ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, na primer sladkornih bolnikov – in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Združeni podatki iz raziskav III. faze kažejo, da rosuvastatin pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb raven holesterola (srednja izhodiščna raven holesterola LDL: 4,8 mmol/l) zniža na ciljno raven, ki jo priporočajo v smernicah European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Pri približno 80 % bolnikov, ki so se zdravili z 10-miligramskimi odmerki, se je raven holesterola LDL znižala na ciljno raven, ki jo priporočajo smernice EAS (manj kot 3 mmol/l).

V veliki raziskavi je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka prejelo 20 do 80 mg rosuvastatina. 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 %. 33 % bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (manj kot 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprti raziskavi z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih (vključno 8 pediatričnih bolnikih) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z odmerki po 20 mg do 40 mg. Raven holesterola LDL se je v celotni populaciji znižala povprečno za 22 %.

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

V multicentričnem dvojno slepem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju (METEOR) so 984 bolnikov, starih 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (tveganje po framinghamski študiji manj kot 10 % v 10 letih) in srednjo vrednostjo holesterola LDL 4 mmol/l (154,5 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime medije karotidne arterije – DIM), naključno razvrstili na zdravljenje s 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali na jemanje placeba dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene DIM na 12 mestih karotidne arterije za  $-0,0145$  mm na leto (95-odstotni interval zaupanja:  $-0,0196$  do  $-0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščno letno vrednostjo  $-0,0014$  mm ( $-0,12$  % na leto; neznačilna razlika), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen napredovala za  $+0,0131$  mm na leto (1,12 % na leto;  $p < 0,0001$ ). Neposredna povezava med zmanjšanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni še ni bila dokazana. V skupini bolnikov, ki so bili vključeni v raziskavo METEOR, je bilo tveganje za srčno-žilne bolezni majhno, zato ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek po 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

V preskušanju za utemeljitev uporabe statinov v primarni preventivi: intervencijsko preskušanje za oceno rosuvastatina (JUPITER), so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost 50 let ali več) in ženskah (starost 60 let ali več).

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

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 bolnikov z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno framinghamsko oceno tveganja več kot 20 % (1558 bolnikov), 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 bolnikov z velikim tveganjem (skupaj 9302 bolnikov), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % ali več (ekstrapolirano, da so zajeti tudi bolniki, 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 % bolnikov, 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 placebu, 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 v starosti 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, starih od 6 do 9 let ( $n = 64$ ), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starih 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



1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, skupni holesterol, holesterol ne-HDL, holesterol LDL/holesterol HDL, skupni 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 preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični, navzkrižni študiji z odmerkom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pri 14 otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je vključevala aktivno 4-tedensko uvajalno obdobje z dieto, v katerem so bolniki prejeli 10 mg rosuvastatina, navzkrižno obdobje, ki je vključevalo 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg rosuvastatina in 6-tedensko obdobje zdravljenja s placebom (to je lahko nastopilo pred zdravljenjem z rosuvastatinom ali po njem), ter 12-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina. Bolniki, ki so na začetku študije prejeli ezetimib ali so se zdravili z aferezo, so nadaljevali z zdravljenjem do konca študije.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom opazili statistično značilno ( $p = 0,005$ ) zmanjšanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l). Opazili so statistično značilno zmanjšanje skupnega 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 opazili tudi zmanjšanje trigliceridov in naslednjih razmerij: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL in ApoB/ApoA-1. Zmanjšanje holesterola LDL, do katerega je prišlo po 6-tedenskemu zdravljenju s placebom in 6-tedenskemu zdravljenju z 20 mg rosuvastatina, se je med neprekinjenim zdravljenjem ohranilo še 12 tednov. Pri enem bolniku je po 6-tedenskemu povečanju odmerka rosuvastatina na 40 mg na dan prišlo do dodatnega znižanja holesterola LDL (8,0 %), skupnega holesterola (6,7 %) in holesterola ne-HDL (7,4 %).

Pri 9 bolnikih od teh bolnikov se je v odprti podaljšani fazi zdravljenja z 20 mg rosuvastatina do 90 tednov zmanjšanje holesterola LDL ohranilo v razponu od -12,1 % do -21,3 %.

Pri 7 otrocih in mladostnikih (starih od 8 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, ki so bili ocenjeni v odprti študiji z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja (glejte zgoraj), je bil odstotek zmanjšanja holesterola LDL (21,0 %), skupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) glede na izhodiščne vrednosti po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina skladen z zmanjšanjem, ki so ga opazili v zgoraj 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 kardiovaskularnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Absorpcija

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna.

### Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

### Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10-odstotna). V raziskavah o presnovi *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 sam je nosilec več kot 90 % aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA v obtoku.

### 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 je približno 19 ur. Razpolovna doba izločanja se s povečanjem odmerka ne poveča. Srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov na uro (koeficient variacije znaša 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

### Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Farmakokinetični parametri se po več odmerkih ne spremenijo.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starost in spol*

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina. Zdi se, da je izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo podobna ali nižja 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 med belci in črnci.

#### *Zmanjšano ledvično delovanje*

V raziskavi, v kateri so sodelovali bolniki z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min oz. 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 bolnikih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

#### *Zmanjšano jetrno delovanje*

V raziskavi, v kateri so sodelovali bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, povečane

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

izpostavljenosti rosuvastatinu niso ugotovili pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh bolnikih, 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 pa izkušenj s bolniki, 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 Sorvasta.

#### *Pediatrična populacija*

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala 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 pri ponavljajočih odmerkih 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 toksične učinke na sposobnost razmnoževanja z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno težo in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemske izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza  
mikrokristalna celuloza (E460)  
krospovidon (E1202)  
magnezijev stearat (E470b)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 6000  
bazični butilmetakrilat, kopolimer

### **6.2 Inkompatibilnosti**

PI_Text048577_2	- Updated:	Page 19 of 20
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

5 mg, 10 mg, 15 mg in 20 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (perforirani pretisni omot OPA/Al/PVC-Al): 28 (2 x 14), 30 (3 x 10), 84 (6 x 14) in 90 (9 x 10) filmsko obloženih tablet, v škatli.

30 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot (perforirani pretisni omot OPA/Al/PVC-Al): 28 (4 x 7), 30 (3 x 10), 84 (12 x 7) in 90 (9 x 10) filmsko obloženih tablet, v škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01448/001-024

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 29. 7. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 6. 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. 4. 2023