

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Rosuvastatin Mylan 10 mg filmsko obložene tablete  
Rosuvastatin Mylan 20 mg filmsko obložene tablete  
Rosuvastatin Mylan 40 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kalcijev rosuvastatinat, ki ustreza 10 mg rosuvastatina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kalcijev rosuvastatinat, ki ustreza 20 mg rosuvastatina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kalcijev rosuvastatinat, ki ustreza 40 mg rosuvastatina.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Laktoza:

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 24,9 mg laktoze.  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 49,8 mg laktoze.  
Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 99,6 mg laktoze.

Barvilo: sončno rumeno FCF (E110):

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,009 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,018 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).  
Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,036 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Barvilo: alurno rdeče AC (E129):

Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,010 mg barvila alurno rdeče AC (E129).  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,020 mg barvila alurno rdeče AC (E129).  
Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,04 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg: rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 5,55 mm z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'RS1' na drugi strani.

20 mg: rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 7,14 mm z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'RS2' na drugi strani.

40 mg: rožnata, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, velikosti 11,5 x 7 mm z vtisnjeno oznako 'M' na eni in 'RS4' 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) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb) dodatno ob dieti, kadar je odziv nanjo ali na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesno vadbo, zmanjšanje telesne mase) neustrezen.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, dodatno ob dieti in drugih ukrepah 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 z ocenjenim velikim tveganjem za pojav prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek pri odpravljanju drugih dejavnikov tveganja.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje vrednosti holesterola, s katero mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje je individualno. Skladno z veljavnimi smernicami je treba odmerek prilagoditi cilju zdravljenja in bolnikovemu odzivu nanj.

Zdravilo Rosuvastatin Mylan lahko bolniki jemljejo ob kateri koli uri dneva, neodvisno od obroka.

### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Priporočen začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat dnevno in je enak za bolnike, ki prvič jemljejo statine, in bolnike, ki so prej jemali katerega od drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Pri izbiri začetnega odmerka je pri bolniku potrebno upoštevati vrednosti holesterola, stopnjo tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni v prihodnosti ter možne neželene učinke (glejte spodaj). Odmerek lahko po štirih tednih zdravljenja po potrebi povečamo na naslednjo stopnjo (glejte poglavje 5.1). Glede na povečano število poročil o pojavu neželenih učinkov pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z uporabo manjših odmerkov (glejte poglavje 4.8) se lahko o končni titraciji zdravila na največji odmerek 40 mg razmišlja le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo) oziroma pri bolnikih, pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilja zdravljenja nismo dosegli. Te bolnike je potrebno redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Ob uvedbi 40 mg odmerka je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

### **Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov**

V študiji zmanjševanja tveganja za pojav srčno-žilnih dogodkov so uporabili odmerek 20 mg dnevno (glejte poglavje 5.1).

### **Pediatrična populacija**

Otroke lahko zdravi le zdravnik 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 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 nad 20 mg v tej populaciji nista raziskani.

Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih poteka skladno z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z

rosuvastatinom je potrebno otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za zniževanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

### **Homozigotna družinska hiperholesterolemija**

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

Priporočen začetni odmerek je 5 do 10 mg enkrat na dan in je odvisen od starosti, telesne mase in predhodnega jemanja statinov. Prilagajanje odmerka na največji odmerek 20 mg enkrat na dan mora biti izvedeno glede na individualni odziv in prenašanje zdravila pediatričnih bolnikov, z upoštevanjem priporočil za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je potrebno otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za zniževanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušnje s kakršnim koli drugačnim odmerkom od 20 mg so pri tej populaciji omejene.

Zdravilo Rosuvastatin Mylan 40 mg filmsko obložene tablete ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

### **Otroci, mlajši od 6 let**

Varnosti in učinkovitosti uporabe rosuvastatina pri otrocih, mlajših od 6 let, niso preučevali, zato uporaba zdravila Rosuvastatin Mylan ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 let.

### **Uporaba pri starejših bolnikih**

Pri bolnikih, starejših od 70 let, je priporočen začetni odmerek 5 mg (glejte poglavje 4.4). Drugo prilagajanje odmerka v zvezi s starostjo ni potrebno.

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

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic. Uporaba zdravila Rosuvastatin Mylan je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic kontraindicirana pri vseh odmerkih (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

### **Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro**

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni povečala. Povečala 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). Glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Uporaba zdravila Rosuvastatin Mylan je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

### **Rasa**

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

### **Genetski polimorfizmi**

Znani so specifični genetski polimorfizmi, ki lahko vodijo do povečane izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike z znanimi specifičnimi tipi polimorfizmov je priporočljiv manjši dnevni odmerek rosuvastatina.

### **Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav miopatije**

Priporočen začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za pojav miopatije je 5 mg (glejte poglavje 4.4).

Odmerek 40 mg je pri nekaterih od teh bolnikov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

### Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za pojav miopatije (vključno z rabdomiolizo) je povečano, če se rosuvastatin jemlje sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina zaradi interakcij s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in nekateri zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če je le mogoče, je potrebno razmišljati o alternativnih zdravilih in če je potrebno, razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom. V situacijah, kjer je sočasna uporaba teh zdravil neizogibna, je potrebno skrbno preučiti koristi in tveganje sočasnega zdravljenja in ustrezno prilagoditi odmerke rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

## 4.3 Kontraindikacije

### Zdravilo Rosuvastatin Mylan je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na rosuvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, vključno z nepojasnjanim vztrajnim povečanjem vrednosti serumskih transaminaz in kakršnim koli povečanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti ('*Upper limit of normal*' – ULN),
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno dobivajo ciklosporin,
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja ter pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite.

Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerne okvare ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih obolenj,
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- prekomerno uživanje alkohola,
- stanja, kjer se plazemske vrednosti lahko povečajo,
- 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 rosuvastatina, zlasti 40 mg, kjer je bila proteinurija v večini primerov prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih neželenih učinkih na ledvice v obdobju trženja je večje pri uporabi 40 mg odmerkov. Med rednimi pregledi bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

### Vpliv na skeletno mišičje

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so 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 reduktaze HMG-CoA so poročali o zelo redkih primerih

rabdomiolize. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost, saj farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5).

Kot tudi pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o rabdomiolizi, povezanih z uporabo rosuvastatina v obdobju trženja, večje pri uporabi 40 mg odmerkov.

### **Merjenje kreatin-kinaze**

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivalo na meritev. Če je izhodiščna vrednost kreatin-kinaze bistveno povečana ( $> 5x$  ULN), je treba v petih do sedmih dneh test za potrditev meritve ponoviti. Če ponovitveni test potrdi izhodiščno vrednost kreatin-kinaze  $> 5x$  ULN, začetek zdravljenja ni dovoljen.

### **Pred zdravljenjem**

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

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj,
- toksični učinki drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti,
- prekomerno uživanje alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, kjer se plazemske vrednosti lahko povečajo (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je potrebno pretehtati korist zdravljenja glede na potencialno tveganje, bolnike pa je priporočljivo klinično nadzorovati. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze bistveno povečane ( $> 5x$  ULN), se zdravljenja ne sme uvesti.

### **Med zdravljenjem**

Bolnikom je potrebno naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin v mišicah, oslabelosti ali krčev, še posebej, če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo, o tem nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri teh bolnikih je potrebno izmeriti vrednost kreatin-kinaze. Zdravljenje prekinemo, če je vrednost kreatin-kinaze bistveno povečana ( $> 5x$  ULN) oziroma so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je vrednost kreatin-kinaze  $\leq 5x$  ULN). Če simptomi izzvenijo in se vrednost kreatin-kinaze normalizira, je potrebno pretehtati, ali je za bolnika smiselna ponovna uvedba zdravila Rosuvastatin Mylan oziroma drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in ob skrbnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin-kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

Med zdravljenjem s statini, vključno z rosuvastatinom, so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Za IMNM sta klinično značilni proksimalna mišična oslabelost in zvišane vrednosti kreatin-kinaze v serumu, ki vztrajata kljub prenehanju zdravljenja s statini.

V kliničnih preskušanjih se pri manjšem številu bolnikov, ki so sočasno prejeli rosuvastatin in druga zdravila, učinki na skeletne mišice niso povečali. Povečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA sočasno s fibrati, vključno z 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 zdravila Rosuvastatin Mylan in gemfibrozila ni priporočljiva. Skrbno je potrebno pretehtati razmerje med koristjo kombinirane uporabe zdravila Rosuvastatin Mylan in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo nivoja lipidov ter morebitnim tveganjem. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavja 4.5 in 4.8).

Zdravila Rosuvastatin Mylan ne smete dajati sočasno s fusidno kislino v oblikah za sistemsko zdravljenje ali v času 7 dni od prenehanja 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 ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

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

Zdravila Rosuvastatin Mylan ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročila odpoved ledvic kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

### **Vpliv na jetra**

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

Priporočeno je, da se pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku opravijo testi za ugotavljanje delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Rosuvastatin Mylan je treba prekiniti oziroma odmerek zmanjšati, če vrednosti serumskih transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih neželenih učinkih na jetra (ki se nanašajo predvsem na zvišane vrednosti 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 Rosuvastatin Mylan najprej zdraviti osnovno bolezen.

### **Rasa**

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je izpostavljenost bolnikov azijskega rodu večja od izpostavljenosti belopolnih bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

### **Zaviralci proteaz**

Opazili so povečano sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu pri osebah, ki so sočasno z rosuvastatinom prejemale različne zaviralce proteaz v kombinaciji z ritonavirjem. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemale zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z uporabo rosuvastatina kot možnost povečanja koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja ter med povečevanjem njegovega odmerjanja.

Sočasno jemanje nekaterih zaviralcev proteaz ni priporočljivo, razen če je odmerek rosuvastatina prilagojen (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

### **Intersticijska bolezen pljuč**

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispnea, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, hujšanje in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom prekiniti.

### **Sladkorna bolezen**

Nekateri primeri kažejo, da statini zvečujejo koncentracijo glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje hiperglikemije kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja, doseženega z jemanjem statinov. Bolnike z dejavniki tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l,

ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER, so poročali o 2,8 % pogostnosti sladkorne bolezni v skupini, ki je jemala rosuvastatin in 2,3 % v skupini, ki je jemala placebo, večinoma pri bolnikih, s 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 v starosti od 6 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na obdobje dveh let. 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 52 tednov jemali rosuvastatin, so zvišanje vrednosti 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).

### **Pomožne snovi**

Rosuvastatin Mylan filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktazo, odsotnostjo encima laktaza ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo vsebuje še alurno rdeče AC in **sončno rumeno FCF**, ki lahko povzročita alergijske reakcije.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Učinek sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

**Zaviralci transportnih beljakovin:** Rosuvastatin je substrat za določene prenašalne beljakovine, vključno s prenašalci jetrnega privzema OATP1B1 in prenašalci odpornostnega proteina raka dojke (*BCRP – 'breast cancer resistance protein'*). Sočasna uporaba rosuvastatina in zdravil, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko privede do povečanja plazemskih koncentracij rosuvastatina in poveča tveganje za pojav miopatiije (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 Tabela 1).

#### **Ciklosporin:**

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

#### **Zaviralci proteaz:**

Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, lahko pri sočasnem jemanju zaviralcev proteaz in rosuvastatina pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte Tabela 1). Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema zaviralcema proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem AUC<sub>(0-24)</sub> in približno sedemkratnim povečanjem C<sub>max</sub> rosuvastatina. Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz je potrebno premišljeno odmerjanje glede na pričakovano povečanje izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 Tabela 1).

#### **Gemfibrozil in druga zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov:**

Med sočasno uporabo rosuvastatina in gemfibrozila sta C<sub>max</sub> in AUC rosuvastatina dvakrat večja (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja farmakokinetično pomembnih interakcij s fenofibratom ni pričakovati, vendar se kljub temu lahko pojavijo. Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov (odmerek  $\geq 1$  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 rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo (Tabela 1). Medsebojnih farmakodinamičnih interakcij v smislu neželenih učinkov ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

#### Antacid:

Med sočasno uporabo rosuvastatina in antacidne suspenzije, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju rosuvastatina. Klinični pomen omenjene interakcije ni bil raziskan.

#### Eritromicin:

Zaradi sočasne uporabe rosuvastatina in eritromicina se AUC rosuvastatina zmanjša za 20 %,  $C_{max}$  pa za 30 %. Interakcija je morda posledica povečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

#### Encimi citokroma P450:

V raziskavah *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. Interakcij, ki bi bile posledica presnove s citokromom P450, zato ni pričakovati. 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 Tabelo 1):** Kadar je potrebno sočasno dajanje zdravila Rosuvastatin Mylan z ostalimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je potrebno prilagoditi odmerek zdravila Rosuvastatin Mylan. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg zdravila Rosuvastatin Mylan enkrat na dan. Največji dnevni odmerek zdravila Rosuvastatin Mylan je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg dnevnega odmerka zdravila Rosuvastatin Mylan, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek zdravila Rosuvastatin Mylan z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek zdravila Rosuvastatin Mylan s kombinacijo ritonavirja/atazanavirja (3,1-kratno povečanje).

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

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shena rosuvastatina	Sprememba AUC za rosuvastatin*
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mesecev	10 mg OD, 10 dni	7,1-kratno ↑
Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg OD, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
Simepravir 150 mg OD, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-kratno ↑
Lopinavir 400 mg/	20 mg OD, 7 dni	2,1-kratno ↑



ritonavir 100 mg BID, 17 dni		
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg BID, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	1,5-kratno ↑
Tipranavir 500 mg/ ritonavir 200 mg BID, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
Dronedaron 400 mg BID	Navedba smiselno ni potrebna	1,4-kratno ↑
Itraconazol 200 mg OD, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
Ezetimib 10 mg OD, 14 dni	10 mg, OD, 14 dni	1,2-kratno ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ ritonavir 100 mg BID, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silimarín 140 mg TID, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Fenofibrat 67 mg TID, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg OD, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
Ketokonazol 200 mg BID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Flukonazol 200 mg OD, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Eritromicin 500 mg QID, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓

Baikalin 50 mg TID, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	5 mg OD, 7 dni	2,2-kratno ↑

\* Podatki so podani kot x-kratna sprememba enostavnega razmerja med sočasno uporabo in uporabo rosuvastatina samega (tj. 1-krat = ni spremembe). Podatki podani v % spremembe predstavljajo % spremembe glede na uporabo samega rosuvastatina (tj. 0 % = ni spremembe). Povečanje je prikazano kot “↑”, brez spremembe kot “↔” in zmanjšanje kot “↓”

\*\* Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje.

OD = enkrat dnevno; BID = dvakrat dnevno; TID = trikrat dnevno; QID = štirikrat dnevno

### Učinek 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 povečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, poveča 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 vrednosti INR.

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

Med sočasno uporabo rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se AUC etinilestradiola poveča za 26 %, norgestrela pa za 34 %. Povečanje plazemskih vrednosti je potrebno upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov o ženskah, ki sočasno uporabljajo rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni na voljo, zato možnosti podobnega učinka ni mogoče izključiti. Kljub temu je bila omenjena 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 interakcij z digoksinom.

**Fusidna kislina:** Študij medsebojnega delovanja med rosuvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, 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 zdravil so izvedli le na odraslih. Obseg interakcij v pediatrični populaciji ni znan.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Rosuvastatin Mylan je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana.

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebne za razvoj ploda, 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 plodnost (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Rosuvastatin Mylan zanosi, mora z jemanjem tega zdravila nemudoma prenehati.

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

#### 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 je malo verjetno, da bi vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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, ki se pojavijo med zdravljenjem z rosuvastatinom, so na splošno blagi in prehodni. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je zaradi pojava neželenih učinkov prenehalo sodelovati manj kot 4 % bolnikov, ki so se zdravili z rosuvastatinom.

##### Tabelarični prikaz neželenih učinkov

Naslednja tabela prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj v obdobju trženja. Neželeni učinki so v spodnji tabeli razvrščeni po pogostnosti in glede na organske sisteme (SOC).

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem pravilu: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ , do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

**Tabela 2. Neželeni učinki glede na podatke kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja zdravila**

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<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 <sup>1</sup>				
<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami)
<i>Bolezni diahal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, navzea, bolečina v trebuhu		pankreatitis		diareja
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			povišane vrednosti jetrnih transaminaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus, izpuščaji, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza, sindrom, podoben lupusu, ruptura mišice	artralgija	imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija, poškodbe vezivnega tkiva, včasih zapleti z pretiranjem
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				ginekomastija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edem

<sup>1</sup> Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze na tešče  $\geq 5.6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija v preteklosti).

Tako kot velja za druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, je pogostnost neželenih učinkov pri uporabi rosuvastatina povezana z velikostjo odmerka.

#### **Vpliv na ledvice:**

Pri bolnikih, ki so dobivali 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 oziroma v sledih na stopnjo ++ ali

več se je pojavila pri < 1 % bolnikov med zdravljenjem z odmerki 10 mg in 20 mg, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše povečanje z 0 ali v sledih na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali je spontano izzvenela ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno oziroma napredujočo ledvično boleznijo.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, podatki iz kliničnih preskušanj pa kažejo na majhno pogostnost.

#### **Vpliv na skeletno mišičje:**

Pri jemanju rosuvastatina so pri bolnikih opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo z akutno ledvično odpovedjo in brez nje, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg.

Vrednost kreatin-kinaze se je skladno z velikostjo odmerka povečala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost kreatin-kinaze povečana (> 5x ULN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

#### **Vpliv 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. V večini primerov je bilo povečanje 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 neželenih učinkih na ledvice in resnih neželenih učinkih na jetra (ki se nanašajo predvsem na zvišane vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

#### **Pediatrična populacija:**

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so > 10-kratno zvišanje vrednosti kreatin-kinaze ULN 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 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](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednost kreatin-kinaze. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki spreminjajo raven lipidov, zaviralci reduktaze HMG-CoA  
Oznaka ATC: C10A A07

#### Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekurzor holesterola. Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnemu organu zniževanja vrednosti holesterola.

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

#### Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter poveča vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (neHDL), holesterola VLDL, trigliceridov vezanih v VLDL in zvišuje raven ApoA-I (glejte Tabela 3). Prav tako znižuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL in ApoB/ApoA-I.

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

Odmerek	N	Holesterol LDL	Skupni holesterol	Holesterol HDL	TG	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

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

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 bolnikih in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih raziskave III. faze je bilo zdravljenje z rosuvastatinom 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 prejemalo 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 znižala 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 odmerki rosuvastatina od 20 do 40 mg. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji znižala za 22 %.

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

V multicentrični, dvojno slepi klinični študiji, nadzorovani s placebom, (METEOR) so 984 preiskovancem starim od 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za pojav 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), dve leti naključno dajali bodisi 40 mg rosuvastatina enkrat dnevno bodisi placebo. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom občutno 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 za  $+0,0131$  mm/leto (1,12 %/leto ( $p < 0,0001$ )). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zniževanjem DIM in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupina preiskovancev, ki je bila vključena v študijo METEOR, je imela majhno tveganje za pojav srčno-žilne bolezni in ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. 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 pojavnost večjih dogodkov aterosklerotične srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost  $\geq 50$  let) in ženskah (starost  $\geq 60$  let).

Udeležencem študije so povprečno dve leti naključno dajali placebo ( $n = 8901$ ) ali 20 mg rosuvastatina enkrat dnevno ( $n = 8901$ ).

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini, ki je prejemala rosuvastatin zmanjšala za 45 % v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo ( $p < 0,001$ ).

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem in z izhodiščno oceno tveganja po Framinghamski lestvici  $> 20$  % (1558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka smrti zaradi srčno-žilnega vzroka, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,028$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnikih v enem letu je bilo 8,8. Celotna umrljivost je v tej skupini z velikim tveganjem ostala nespremenjena ( $p = 0,193$ ). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca) in z izhodiščno oceno tveganja SCORE  $\geq 5$  % (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka smrti zaradi srčno-žilnega vzroka, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,0003$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno

zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnikov v enem letu je bilo 5,1. Celotna umrljivost je v tej skupini z velikim tveganjem ostala nespremenjena ( $p = 0,076$ ).

V preskušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi neželenega učinka prenehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje jemanja zdravila, 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 12-tedenski študiji, nadzorovani s placebom, ( $n = 176$ , 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 12 tednov prejeli 5, 10 ali 20 mg rosuvastatina ali placebo na dan, potem pa so vsi 40 tednov dnevno dobivali rosuvastatin. 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 % stopnja V.

Vrednost holesterola LDL se je s 5 mg rosuvastatina znižala 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 ciljno vrednost holesterola LDL manj kot 2,8 mmol/l.

Po 52 tednih zdravljenja študija ni pokazala 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.

Nadalje so rosuvastatin preučevali v 2 letni odprti študiji, pri 198 otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 do 17 let (88 fantov in 110 deklic, s stopnjo od II-IV v razvrstitvi po Tannerju), kjer so ciljne odmerke določali s titracijo. Začetni odmerek za vse bolnike je bil 5 mg rosuvastatina enkrat dnevno. Bolnikom, starih od 6 do 9 let ( $n = 64$ ) je bilo mogoče ciljni odmerek titrirati do maksimalnega odmerka 10 mg enkrat dnevno, bolnikom, starih od 10 do 17 let ( $n = 134$ ) pa do maksimalnega odmerka 20 mg enkrat dnevno.

Po 24 mesecih zdravljenja z rosuvastatinom je povprečni odstotek znižanja LS od izhodiščne vrednosti LDL-C znašal -43 % (izhodiščna vrednost 236 mg/dl, 24. mesec: 133 mg/dl). Za vsako starostno skupino je povprečni odstotek znižanja LS od izhodiščne vrednosti LDL-C znašal -43 % (izhodiščna vrednost: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) za skupino otrok, starih od 6 do manj kot 10 let, -45 % (izhodiščna vrednost 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) za skupino otrok, starih od 10 do manj kot 14 let in -35 % (izhodiščna vrednost: 241 mg/dl, 24. mesec: 153 mg/dl) za skupino otrok, starih od 14 do manj kot 18 let.

Pri jemanju rosuvastatina, v odmekih 5 mg, 10 mg in 20 mg so poročali o statistično zanačilnih znižanjih povprečnih vrednosti od izhodiščnih vrednosti za naslednje sekundarne lipide in lipoproteinske spremenljivke: HDL-C, neHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, neHDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Opažene spremembe kažejo izboljšanje lipidnih odgovorov, učinek pa je trajal več kot 2 leti.

Po 24 mesecih zdravljenja študija ni pokazala učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin so preučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebo kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji z 20 mg enkrat dnevno 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 uvodno



dietno fazo, v kateri so bili bolniki zdravljeni z 10 mg rosuvastatina, navzkrižno fazo, ki je bila sestavljena iz 6-tedenskega obdobja zdravljenja z 20 mg rosuvastatina, s predhodnim ali sledečim 6-tedenskim obdobjem zdravljenja s placebom, ter 12-tedensko vzdrževalno fazo, v kateri so bili vsi bolniki zdravljeni z 20 mg rosuvastatina. Bolniki, ki so se ob vključitvi v študijo zdravili z ezetimibom ali z aferezo, so s tem nadaljevali preko celotne študije.

Opazeno je bilo statistično pomembno ( $p = 0,005$ ) zmanjšanje LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l) po 6-tedenskem zdravljenju z 20 mg rosuvastatina v primerjavi s placebom. Opazili so statistično pomembno zmanjšanje celokupnega-C (20,1 %,  $p = 0,003$ ), neHDL-C (22,9 %,  $p = 0,003$ ) in ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ). Zmanjšanja so opazili tudi pri TG, LDL-C/HDL-C, celokupni-C/HDL-C, neHDL-C/HDL-C and ApoB/ApoA-1 po 6-tedenskem zdravljenju z 20 mg rosuvastatina v primerjavi s placebom. Zmanjšanje LDL-C po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina, ki mu je sledilo 6 tednov zdravljenja s placebom, se je vzdrževalo preko 12 tednov neprekinjenega zdravljenja. Pri enem bolniku je bilo po povečanju odmerka in nadaljevanju zdravljenja s 40 mg rosuvastatina po 6 tednih opaženo dodatno zmanjšanje LDL-C (8,0 %), celokupnega-C (6,7 %) in neHDL-C (7,4 %).

Med podaljšanim odprtim zdravljenjem se je pri 9 od teh bolnikov, ki so se zdravili z 20 mg rosuvastatina do 90 tednov, vzdrževalo zmanjšanje LDL-C v območju od -12,1 % do 21,3 %.

Pri 7 otrocih in mladostnikih (starih od 8 do 17 let) iz odprtega preskušanja z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titiranja s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (glejte zgoraj), ki jih je bilo mogoče oceniti, je bil odstotek zmanjšanja LDL-C (21,0 %), celokupnega-C (19,2 %) in neHDL-C (21,0 %) od izhodišča po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina skladno s tistim, ki je bilo opaženo v zgoraj omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Evropska agencija za zdravila je opustila obvezno predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino rosuvastatin, za vse podskupine pediatrične populacije, pri zdravljenju homozigone družinske hiperholesterolemije, primarne pridružene (mešane) dislipidemije in pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov (za informacije glede uporabe pri pediatričnih bolnikih glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija:

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

### Porazdelitev:

Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze 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 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-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin je sam odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA v krvnem 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. Geometrijski srednji plazemski očistek znaša okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije:

21,7 %) Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA sodeluje tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

**Linearnost:**

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se proporcionalno povečuje 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. Izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo se zdi podobna ali manjša kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrska populacija" spodaj).

**Rasa:**

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  pri azijskih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih in 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.

**Zmanjšano delovanje ledvic:**

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega 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, koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

**Zmanjšano delovanje jeter:**

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, niso dokazali povečanja 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:**

Dispozicija zaviralecev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje OATP1B1 in BCRP transportne proteine. Pri bolnikih z SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) genetskim polimorfizmom je tveganje za povečano izpostavljenost rosuvastatinu. Posamezni polimorfizmi SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA so bili povezani z višjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) v primerjavi z SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC genotipi. Specifična genotopizacija v klinični praksi ni uveljavljena, vendar je za bolnike z znanimi specifičnimi tipi polimorfizmov, priporočljiv manjši dnevni odmerek rosuvastatina.

**Pediatrska populacija:**

Dve farmakokinetični študiji uporabe rosuvastatina (v obliki tablet) pri pediatrskih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let ali starih od 6 do 17 let (skupno 214 bolnikov) sta pokazali, da je izpostavljenost rosuvastatinu pri pediatrskih bolnikih podobna ali manjša od izpostavljenosti pri odraslih bolnikih. 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 karcinogenega delovanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifičnih testiranj učinkov na hERG niso ovrednotili. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah pri ljudeh niso opazili, temveč so jih opazili pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: V raziskavah 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 maso in krajšim preživetjem mladičev pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in sicer po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza,  
laktoza monohidrat,  
koloidni, brezvodni silicijev dioksid,  
krospovidon,  
magnezijev oksid,  
magnezijev stearat,  
rdeči železov oksid (E172).

#### Filmska obloga

#### 10 mg, 20 mg ali 40 mg tableta:

laktoza monohidrat,  
hipromeloza,  
titanov dioksid (E171),  
triacetin,  
sončno rumeno FCF (E110),  
alurno rdeče AC (E129),  
indigotin (E132).

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

Pakiranje v pretisni omot: 2 leti

Pakiranje v HDPE plastenko: 2 leti. Po odprtju porabite v 3 mesecih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščito pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/LDPE sušilnega sredstva – HDPE-aluminija.

Pretisni omoti iz OPA/aluminija/PVC-aluminija.

Pretisni omoti iz PVC/aclar-aluminija.

Velikosti pakiranj s po 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ali 98 filmsko obloženimi tabletami.

HDPE plastenka s polipropilenskim navojnim pokrovčkom, ki vsebuje sušilno sredstvo.  
Velikost pakiranj s po 28, 30, 56, 60, 84 in 90 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebna varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila**

Ni posebnih zahtev.

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

Mylan Ireland Limited  
35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irska

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

H/12/01377/001-099

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

Datum prve odobritve: 11. 04. 2012  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 10. 2016

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

27. 6. 2019