

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Rosmela 10 mg/5 mg filmsko obložene tablete  
 Rosmela 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete  
 Rosmela 15 mg/5 mg filmsko obložene tablete  
 Rosmela 15 mg/10 mg filmsko obložene tablete  
 Rosmela 20 mg/5 mg filmsko obložene tablete  
 Rosmela 20 mg/10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### 10 mg/5 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### 10 mg/10 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### 15 mg/5 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### 15 mg/10 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### 20 mg/5 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### 20 mg/10 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta po 10 mg/5 mg vsebuje 56 mg brezvodne laktoze.

Ena filmsko obložena tableta po 10 mg/10 mg vsebuje 112 mg brezvodne laktoze.

Ena filmsko obložena tableta po 15 mg/5 mg vsebuje 84 mg brezvodne laktoze.

Ena filmsko obložena tableta po 15 mg/10 mg vsebuje 84 mg brezvodne laktoze.

Ena filmsko obložena tableta po 20 mg/5 mg vsebuje 112 mg brezvodne laktoze.

Ena filmsko obložena tableta po 20 mg/10 mg vsebuje 112 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

10 mg/5 mg: rumenkasto rjave, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 10-5 na eni strani, premera približno 8,6 mm

10 mg/10 mg: svetlo rožnate, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 10-10 na eni strani, premera približno 11 mm

15 mg/5 mg: blede rožnate rjave, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 15-5 na eni strani, premera približno 10 mm

15 mg/10 mg: umazano rožnate, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 15-10 na eni strani, premera približno 10 mm

20 mg/5 mg: svetlo rumene, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

vtisnjeno oznako 20-5 na eni strani, premera približno 11 mm  
 20 mg/10 mg: bele, okrogle, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 20-10 na eni strani, premera približno 11 mm

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rosmela je indicirano kot nadomestno zdravljenje za bolnike, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo rosuvastatina in amlodipina v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji za zdravljenje hipertenzije pri odraslih bolnikih, za katere je ocenjeno, da imajo veliko tveganje prvega srčno-žilnega dogodka (za preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov), kot dodatek k ukrepom za odpravljanje drugih dejavnikov tveganja, ali pri bolnikih, ki imajo hkrati eno od naslednjih stanj:

- primarna hiperholesterolemija (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešana dislipidemija (tipa IIb), dodatno ob dieti, kadar je odziv na dieto in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) neustrezen,
- homozigotna družinska hiperholesterolemija, dodatno ob dieti in drugih ukrepih za znižanje ravni lipidov (npr. LDL-afereza) ali kadar ti načini zdravljenja niso primerni.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora med zdravljenjem nadaljevati.

Priporočen odmerek zdravila Rosmela je ena tableta dnevno.

Kombinacija fiksnih odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Rosmela, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Rosmela mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je zaradi kakršnegakoli razloga (npr. na novo diagnosticirana sorodna bolezen, sprememba stanja bolnika ali interakcija z zdravili) treba spremeniti odmerek katere od obeh učinkovin fiksne kombinacije, je za določitev odmerka treba ponovno uporabiti posamezni učinkovini.

Pri hipertenzivnih bolnikih so amlodipin uporabljali v kombinaciji s tiazidnim diuretikom, antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralcem angiotenzinske konvertaze.

Pri sočasnem jemanju tiazidnih diuretikov, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta in zaviralcev angiotenzinske konvertaze prilagajanje odmerkov amlodipina ni potrebno.

#### Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi.

#### Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba Rosmela kontraindicirana ne glede na velikost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Amlodipin se z dializo ne da odstraniti. Amlodipin dajemo posebej previdno pri bolnikih na dializi (glejte poglavje 4.4).

#### Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili.

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. Zdravilo Rosmela je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

#### Etnične razlike

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu je bila večja pri Azijcih (glejte poglavje 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, je priporočljiv nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

#### Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če je rosuvastatin uporabljen 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 atazanvirjem, 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 prekinitve zdravljenja z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rosmela pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Rosmela pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Tablete Rosmela lahko bolnik vzame ob kateremkoli dnevnem času, s hrano ali brez nje. Pogoltniti jih mora s tekočino in jih ne sme žvečiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

#### Povezane z rosuvastatinom:

- aktivna jetrna bolezen, vključno z nepojasnenim dolgotrajnim povečanjem transaminaz v serumu ali povečanje ravni transaminaz v serumu nad trikratno zgornjo mejo normale (ZMN),
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min),
- miopatija,
- sočasno zdravljenje s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite,
- preobčutljivost na rosuvastatin.

#### Povezane z amlodipinom:

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- huda hipotenzija,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu,
- preobčutljivost na amlodipin in derivate dihidropiridina.

Povezane z zdravilom Rosmela:

- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 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-miligramske; pri večini bolnikov je 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.

##### 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.

##### *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*

Ker vsebuje rosuvastatin, je treba zdravilo Rosmela 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 poglavja 4.2, 4.5 in 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

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

V kliničnih preskušanjih 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 z derivati fibrične kisline (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 Rosmela in gemfibrozila ni priporočena. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov ob sočasnem jemanju zdravila Rosmela in fibratov ali niacina ter možno tveganost njihove uporabe. (Glejte poglavji 4.5 in 4.8.)

Zdravila Rosmela ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali v sedmih dneh 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. Poročali so 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 sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Rosmela in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Rosmela 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

Zdravilo Rosmela 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.

Priporočeno je, da se teste za ugotavljanje jetrnega delovanja opravi pred zdravljenjem z rosuvastatinom in po treh mesecih zdravljenja. Če je raven transaminaz v serumu večja od trikratne ZMN, je treba zdravilo Rosmela ukiniti ali njegov odmerek zmanjšati.

Pri bolnikih s sekundarno hiperholesterolemijo, ki je posledica hipotiroidizma ali nefrotskega sindroma, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rosmela zdraviti osnovno bolezen.

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Amlodipin je zato pri teh bolnikih treba uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je lahko potrebno počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

#### Etnične razlike

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

#### Zaviralci proteaz

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri preiskovancih, ki so rosuvastatin prejeli sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejema zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z rosuvastatinom kot možnost za povečanje koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z rosuvastatinom in med povečevanjem njegovega odmerjanja pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Brez prilagoditve odmerka rosuvastatina 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 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 zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje. 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.

#### Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

#### Bolniki s srčnim popuščanjem

Ker zdravilo vsebuje amlodipin, je bolnike s srčnim popuščanjem treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

#### Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Amlodipin se pri teh bolnikih lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti.

Ker zdravilo Rosmela vsebuje rosuvastatin, je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro njegova uporaba kontraindicirana ne glede na velikost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

#### Interakcije, povezane z rosuvastatinom

##### *Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin*

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

*Zaviralci transportnih beljakovin:* Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina 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 preglednica 1).

*Ciklosporin:* Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni spremenilo koncentracije ciklosporina v plazmi.

*Zaviralci proteaz:* Čeprav natančen mehanizem interakcije ni znan, lahko pri sočasnem jemanju proteaznih zaviralcev in rosuvastatina 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 v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

*Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali  $C_{max}$  in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4). Podatki iz raziskav o interakcijah 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.

*Ezetimib:* Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina 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 Rosmela 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 zdravila Rosmela. Klinični pomen interakcije ni raziskan.

*Eritromicin:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je za 20 % zmanjšala AUC 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 bilo opaženih.

*Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1):* Če je treba rosuvastatin uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerek zdravila Rosmela s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

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

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-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 ↑
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 ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silimarin 140 mg 3x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Fenofibrat 67 mg 3x/dan, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg 1x/dan, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
Ketokonazol 200 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Flukonazol 200 mg 1x/dan, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	28 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

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

Povečanje je označeno kot "↑", brez spremembe 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

#### Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

*Antagonisti vitamina K:* Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali drug kumarinski antikoagulant), 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 kontraceptiv/hormonsko nadomestno zdravljenje:* Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %.



1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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:* Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja klinično pomembne interakcije z digoksinom niso verjetne.

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

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

### Interakcije, povezane z amlodipinom

#### Vplivi drugih zdravil na amlodipin

*Zaviralci CYP3A4:* Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

*Induktorji CYP3A4:* O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

*Dantrolen (infuzija):* Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

#### Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

*Takrolimus:* Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

*Klaritromicin:* Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejema klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

*Ciklosporin:* Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

bolnikov z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

*Simvastatin*: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Rosmela je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

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

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

##### Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Rosmela je dojenje kontraindicirano. Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko.

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

##### Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Rosmela ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

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.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je priporočljiva.

#### 4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )
- 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 ( $< 1/10.000$ )
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Seznam neželenih učinkov v tabeli

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		rosuvastatin	amlodipin
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, trombocitopenija	-	zelo redki
	trombocitopenija	redki	-
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	-	zelo redki
	preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom	redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	-	zelo redki
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen <sup>1</sup>	pogosti	-
Psihiatrične motnje	motnje spanja (nespečnost, nočne more), depresija	neznana pogostnost	občasni
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	-	občasni
	zmedenost	-	redki
	depresija	neznana pogostnost	-
Bolezni živčevja	omotica, glavobol	pogosti	pogosti
	sinkopa	-	občasni
	zaspanost	-	pogosti
	tremor, disgevizija, hipestezija, parestezije	-	občasni
	hipertonija	-	zelo redki
	periferna nevropatija	neznana pogostnost	zelo redki
	polinevropatija, izguba spomina	zelo redki	-
	ekstrapiramidna motnja	-	neznana pogostnost
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo)	-	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	-	pogosti
	motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	občasni
	miokardni infarkt	-	zelo redki
Žilne bolezni	zardevanje	-	pogosti
	hipotenzija	-	občasni
	vaskulitis	-	zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega	dispneja	neznana pogostnost	pogosti
	rinitis	-	občasni

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prostora	kašelj	neznana pogostnost	občasni
Bolezni prebavil	bruhanje	-	občasni
	dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtostjo)	-	pogosti
	bolečina v trebuhu	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	suha usta	-	občasni
	gastritis, hiperplazija dlesni	-	zelo redki
	zaprtost	pogosti	-
	pankreatitis	redki	zelo redki
	driska	neznana pogostnost	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	zelo redki	zelo redki
	zlatenica	zelo redki	zelo redki
	zvišanje ravni jetrnih encimov*	-	zelo redki
	zvišanje jetrnih transaminaz	redki	-
Bolezni kože in podkožja	alopecija	-	občasni
	purpura, sprememba barve kože, hiperhidroza, eksantem	-	občasni
	angioedem, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, Quinckejev edem, fotosenzitivnost	-	zelo redki
	izpuščaj	občasni	občasni
	srbenje	občasni	občasni
	urtikarija	občasni	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom	neznana pogostnost	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	oteklost gležnjev	-	pogosti
	bolečine v hrbtu	-	občasni
	mišični krči	-	pogosti
	mialgija	pogosti	občasni
	miopatija (vključno z miozitisem)	redki	-
	rabdomioliza	redki	-
	artralgija	zelo redki	občasni
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	neznana pogostnost	-
	bolezni tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje	neznana pogostnost	-
Bolezni sečil	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode	-	občasni
	hematurija	zelo redki	-
Motnje reprodukcije in dojk	motnje potence (impotenca)	-	občasni
	ginekomastija	zelo redki	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	pogosti
	utrujenost	-	pogosti
	edem	neznana pogostnost	zelo pogosti
	bolečine v prsih, bolečina, splošno slabo počutje	-	občasni
Preiskave	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	-	občasni

<sup>1</sup> Pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče v

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

krvi  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

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

#### Opis izbranih neželenih učinkov

*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.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Simptomi

Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi hudo preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemske hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Rosmela prekiniti ter uvesti podporno in simptomatsko zdravljenje. Spremljati je treba jetrno delovanje in raven CK.

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije, namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravensko dani kalcijev glukonat je lahko koristen pri nevtralizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila. Hemodializa rosuvastatina predvidoma ni učinkovita.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije; ATC oznaka: C10BX09.

#### Rosuvastatin

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.

#### Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pectoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (brema), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.

2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Pri bolnikih z angino pectoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša skupni čas telesne dejavnosti, podaljša čas do začetka pojava angine pectoris in čas, v katerem pride do depresije segmenta ST za 1 mm, ter zmanjša tako pogostost napadov angine pectoris kot porabo tablet nitroglicerina.

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija, porazdelitev

#### *Rosuvastatin*

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna. Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 litrov. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

#### *Amlodipin*

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi. Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

### Biotransformacija, izločanje

#### *Rosuvastatin*

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. 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 20 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.

#### *Amlodipin*

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### 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 nista imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna kot pri odraslih prostovoljcih.

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

#### *Rasa*

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  rosuvastatina 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.

#### *Okvara ledvic*

V raziskavi, 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-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetilnega presnovka pa devetkrat večja. Plazemska koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

#### *Okvara jeter*

V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, povečane izpostavljenosti rosuvastatinu niso ugotovili 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 pa izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Rosuvastatin

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



1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

#### Amlodipin

##### *Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje*

Študije vpliva na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

##### *Okvara plodnosti*

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* v mg/m<sup>2</sup> izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

##### *Kancerogenost, mutagenost*

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza  
brezvodna laktoza  
krospovidon (vrsta A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga za 10 mg/5 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

#### Filmska obloga za 10 mg/10 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Filmska obloga za 15 mg/5 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 15 mg/10 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 20 mg/5 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec  
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga za 20 mg/10 mg:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 28, 30, 56, 60, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

1.3.1	Rosuvastatin + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

**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/15/2035/001-048

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

Datum prve odobritve: 26. 8. 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19. 10. 2016