

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 83 mg laktoze monohidrata.

20 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 165 mg laktoze monohidrata.

40 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 330 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rosuvastatin STADA 10 mg so bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 7 mm.

Rosuvastatin STADA 20 mg so bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 9 mm.

Rosuvastatin STADA 40 mg so bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z dolžino 16,3 in širino 7,6 mm.

### 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. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) nezadosten.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, dodatno ob dieti in drugih ukrepih za zmanjšanje vrednosti lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti načini zdravljenja niso primerni.

##### Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Priporočen začetni odmerek je 5 ali 10 mg peroralno enkrat dnevno; tako pri bolnikih, ki se še niso zdravili s statini kot tudi pri tistih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugim zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Pri izbiri začetnega odmerka je potrebno pri posameznemu bolniku upoštevati vrednosti holesterola in stopnjo srčno-žilnega tveganja v prihodnosti ter morebitno tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek se lahko po potrebi zveča na naslednjo stopnjo po štirih tednih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z manjšimi odmerki (glejte poglavje 4.8), je prilagajanje odmerka do največjega odmerka 40 mg upravičeno le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo) in pri bolnikih pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen. Te bolnike je potrebno rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri uvajanju odmerka 40 mg je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

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

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

### **Pediatrična populacija**

Otroke mora zdraviti specialist.

#### Otroci in mladostniki v starosti od 6 do 17 let (s stopnjo po Tannerju < II-V)

##### Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

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

- Pri otrocih, starih od 6 do 9 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen razpon odmerkov od 5 do 10 mg peroralno enkrat dnevno. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 10 mg, v tej populaciji ni raziskana.
- Pri otrocih, starih od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen razpon odmerkov od 5 do 20 mg peroralno enkrat dnevno. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 20 mg, v tej populaciji ni raziskana.

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

##### Homozigotna družinska hiperholesterolemija

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

Začetni odmerek od 5 do 10 mg enkrat dnevno je odvisen od starosti, telesne mase in predhodne uporabe statina. Prilagajanje do največjega odmerka 20 mg enkrat dnevno je pri pediatričnih bolnikih potrebno narediti v skladu z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za zmanjšanje vrednosti holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušnje v tej populaciji z odmerki, večjimi od 20 mg, so omejene.

40 mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

#### Otroci, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, nista raziskani. Zato rosuvastatina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let.

#### **Uporaba pri starejših**

Priporočeni začetni odmerek za bolnike, ki so starejši od 70 let je 5 mg (glejte poglavje 4.4). Druge prilagoditve odmerka v zvezi s starostjo niso potrebne.

#### **Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco**

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

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro. Uporaba rosuvastatina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je 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 zvečala. Zvečala se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 ali 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Ni izkušenj glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici. Zdravilo Rosuvastatin STADA je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

#### **Rasa**

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

Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih azijskega rodu.

#### **Genetski polimorfizmi**

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

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

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

#### **Sočasno zdravljenje**

Rosuvastatin je substrat različnih prenašalnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če je rosuvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko zvišajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina zaradi medsebojnih delovanj s temi prenašalnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih in če je treba začasno prekiniti zdravljenje 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 prilagoditve odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Rosuvastatin STADA je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, vključno z nepojasnjnim dolgotrajnim zvečanjem serumskih vrednosti transaminaz in kakršnim koli zvečanjem serumskih vrednosti transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (Upper limit of normal – ULN),
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (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 zanesljive kontracepcijske metode.

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

- zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina < 60 ml/min),
  - hipotiroidizem,
  - osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
  - predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze ali fibratov,
  - zloraba alkohola,
  - stanja, pri katerih se lahko pojavijo zvišane plazemske koncentracije zdravila,
  - bolniki azijskega rodu,
  - sočasna uporaba fibratov.
- (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### 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 mg; v večini primerov je bila proteinurija prehodna ali občasna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih dogodkih pri uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerek zdravila, je smiselno ocenjevanje delovanja ledvic.

##### Učinki na skeletne mišice

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

##### *Merjenje kreatinske kinaze*

Kreatinske kinaze (CK – creatine kinase) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali ob prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivali na izvid. Če je izhodiščna vrednost kreatinske kinaze bistveno zvečana (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), je treba v petih do sedmih dneh izvesti test za potrditev izvida. Če ponovljeni test potrdi izhodiščno vrednost kreatinske kinaze večjo od petkratne zgornje meje normalnih vrednosti, se zdravljenja ne sme uvesti.

##### *Pred zdravljenjem*

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

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko pojavijo zvišane plazemske koncentracije zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem zdravljenja in pričakovano koristjo. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Če so izhodiščne vrednosti kreatinske kinaze bistveno zvečane (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), se z zdravljenjem ne sme začeti.

#### *Med zdravljenjem*

Bolnikom je treba 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, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri takih bolnikih je treba meriti vrednosti kreatinske kinaze. Zdravljenje je treba ukiniti, če so vrednosti kreatinske kinaze bistveno zvečane (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi so vrednosti kreatinske kinaze enake petkratni zgornji meji normalnih vrednosti ali manjše). Če simptomi minejo in se vrednosti kreatinske kinaze zmanjšajo na normalno vrednost, je treba razmisliti, o ponovnem uvajanju rosuvastatina ali drugega zaviralca HMG-CoA reduktaze v najmanjšem odmerku in ob skrbnem spremljanju bolnika. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatinske kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM-immune-mediated necrotising myopathy) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvečanje vrednosti kreatinske 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. Zvečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce HMG-CoA reduktaze hkrati z derivati fibrične kisline vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaze ali makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil zveča nevarnost pojava miopatije ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev HMG-CoA reduktaze. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z rosuvastatinom in gemfibrozilom ni priporočeno. Korist kombinirane uporabe rosuvastatina in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo nivoja lipidov in morebitno nevarnost je potrebno skrbno pretehtati. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri sočasni uporabi s fibratom (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rosuvastatina se ne sme jemati sočasno s fusidno kislino v oblikah za sistemsko zdravljenje ali v času sedmih 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. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so bili opisani primeri rabdomiolize (tudi o nekaj smrtnih primerih) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru simptomov 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 jemanju rosuvastatina in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki z resno akutno boleznijo, ki bi utegnila biti miopatija ali bi lahko povzročila razvoj ledvične odpovedi kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje; nenadzorovane konvulzije).

#### Učinki na jetra

Tako kot druge zaviralce HMG-CoA reduktaze je treba tudi rosuvastatin uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki prekomerno uživajo alkohol in/ali imajo v anamnezi jetrno bolezen.

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

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

#### Rasa

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

#### Zaviralci proteaz

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

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavi dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom ukiniti.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zvišajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za nastanek sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo stopnjo hiperglikemije, ki zahteva enako formalno zdravljenje kot sladkorna bolezen. Vendar pa znižanje ogroženosti za bolezen ožilja, ki ga dosežemo s statini, odtehta takšno tveganje, zato to ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statinom. Bolnike s tveganjem za hiperglikemijo (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je treba klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

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

#### Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih znakov spolnega dozorevanja po Tannerjevi lestvici pri pediatričnih bolnikih v starosti od 6 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na dvoletno obdobje. Po 2 letih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvečanje vrednosti kreatinske kinaze nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opažali pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

#### Laktozna intoleranca

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

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

#### Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

**Zaviralci prenašalnih beljakovin:** Rosuvastatin je substrat določenih prenašalnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh prenašalnih beljakovin, lahko zviša 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 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). 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 rosuvastatina (glejte preglednico 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 in približno sedemkratnim povečanjem  $C_{max}$  rosuvastatina. 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).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih interakcij s fenofibratom, medtem ko se farmakodinamične interakcije lahko pojavijo. Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA reduktaze in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerku, ki znižuje koncentracijo lipidov (1 g na dan ali več), se poveča tveganje za pojav miopatije najverjetneje zato, ker lahko tudi sami povzročajo miopatijo. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje z odmerkom 5 mg.

**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 rosuvastatinom in ezetimibom ne morejo biti izključene (glejte poglavje 4.4).

**Antacid:** Pri sočasni uporabi rosuvastatina in antacidne suspenzije, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je plazemska koncentracija rosuvastatina znižala za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju rosuvastatina. Klinični pomen te interakcije ni bil raziskan.

**Eritromicin:** Pri sočasni uporabi rosuvastatina in eritromicina se je AUC rosuvastatina zmanjšala za 20 %,  $C_{max}$  pa za 30 %. Interakcija je morda posledica zvečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

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

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

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

Odmerna shema zdravil 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-kratno ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
simeprevir 150 mg 1x/dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,8-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑
itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratno ↑**



fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
silimarini 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	20 odstotno ↓
baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47-odstotno ↓
regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan/dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑

\*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 dnevno, 2x/dan = dvakrat dnevno, 3x/dan = trikrat dnevno, 4x/dan = štirikrat dnevno

#### Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

**Antagonisti vitamina K:** Pri bolnikih, ki sočasno 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 HMG-CoA reduktaze, poveča mednarodno normalizirano razmerje protrombinskega časa (INR). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z rosuvastatinom ali če zmanjšamo njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje INR.

**Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje:** Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, norgestrela pa za 34 %. Zvečanje teh plazemskih vrednosti je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov pri ženskah, ki sočasno jemljejo rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Kljub temu pa je bila kombinacija v kliničnih preskušanjih 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 rosuvastatina in fusidne kisline niso izvedli. Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

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

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

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Uporaba rosuvastatina med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana.

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

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

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v materino mleko 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 pa je malo verjetno, da bi rosuvastatin vplival na to sposobnost. Pri vožnji motornih vozil ali delom s stroji se je treba zavedati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, ki so se pojavili med uporabo rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. Zaradi neželenih učinkov je v kontroliranih kliničnih preskušanjih zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov, zdravljenih z rosuvastatinom.

#### Seznam neželenih učinkov

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

#### **Preglednica 2: Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana</b>
<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 dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje navzea bolečine v trebuhu		pankreatitis		driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišanje jetrnih transaminaz	zlatenica hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		srbenje izpuščaj urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom) rabdomioliza lupusu podoben sindrom pretrganje mišic	artralgija	bolezni tetiv, katerih zaplet je lahko pretrganje  imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojke</i>				ginekomastija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edemi

<sup>1</sup>Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvišana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze so neželeni učinki odvisni od odmerka.

**Učinki na ledvice:** Pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, 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 izkušenj v obdobju trženja 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:** Pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, so opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo z ali brez akutne ledvične odpovedi, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih večjih od 20 mg.

Vrednost kreatinske kinaze se je v skladu z velikostjo odmerka povečala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost kreatinske kinaze povečana (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.4).

**Učinki na jetra:** Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje vrednosti transaminaz. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Naslednji neželeni dogodki so opisani pri nekaterih statinih:

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

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

**Pediatrična populacija:** V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so povečanje vrednosti kreatinske kinaze nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti 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 je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben 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)

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti kreatinske kinaze. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Oznaka ATC: C10A A07

#### Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec HMG-CoA reduktaze, 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 zmanjševanje vrednosti holesterola.

Rosuvastatin povečuje število jetrnih receptorjev za LDL na površini celice in zveča privzem in katabolizem LDL ter zavira sintezo VLDL v jetrih in tako zmanjša skupno število delcev VLDL in LDL.

#### Farmakodinamični učinki

Zdravilo Rosuvastatin STADA znižuje zvišano 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 preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

#### Preglednica 3

**Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen srednji odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)**

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	ApoB	ApoA-I
placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa po dveh tednih. Največji učinek se običajno doseže po štirih tednih, nato pa tak tudi ostane.

#### Klinična učinkovitost in varnost

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

Združeni podatki iz študije III. faze kažejo, da rosuvastatin pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb raven holesterola (srednja izhodiščna vrednost holesterola LDL: 4,8 mmol/l) zniža na ciljno vrednost, ki jo priporočajo v smernicah European Atherosclerosis Society (EAS; 1998). Okoli 80 % bolnikov, ki so jemali po 10 mg zdravila, je po EAS doseglo ciljno vrednost za holesterol LDL (manj kot 3 mmol/l).

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

V 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 po 20 do 40 mg rosuvastatina. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

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

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji (METEOR) so 984 bolnikov, starih od 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (manj kot 10 % v 10 letih po Framinghamski lestvici ocene tveganja) in srednjo vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (določeno z merjenjem debeline intime in medije karotidne arterije (CIMT - *Carotid Intima Media Thickness*)), naključno razvrstili na zdravljenje s 40 mg rosuvastatina enkrat dnevno ali na jemanje placeba dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene CIMT na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm na leto (95-odstotni interval zaupanja: -0,0196 do -0,0093;  $p < 0,0001$ ). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščno letno vrednostjo -0,0014 mm (-0,12 % na leto (neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen napredovala za +0,0131 mm na leto (1,12 % na leto;  $p < 0,0001$ ). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne dogodke. V populaciji preučevani v študiji METEOR, je bilo tveganje za srčno-žilne bolezni majhno, zato ne predstavlja ciljne populacije za zdravljenje z zdravilom Rosuvastatin STADA 40 mg. Odmerek po 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo in ob velikem srčno-žilnem tveganju (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi: V intervencijskem preskušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER) so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov ateroskleroznih srčno-žilnih bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost 50 let ali več) in ženskah (starost 60 let ali več).

Udeležence študije so naključno razporedili v skupino, ki je prejemale placebo ( $n = 8.901$ ) ali v skupino, ki je prejemale 20 mg rosuvastatina enkrat dnevno ( $n = 8.901$ ) in so jih spremljali povprečno 2 leti.

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

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno oceno tveganja po Framinghamski lestvici več kot 20 % (1.558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega cilja študije srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,028$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ( $p = 0,193$ ). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z

velikim tveganjem (skupaj 9.302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % ali več (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega cilja študije srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,0003$ ) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnik-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ( $p = 0,076$ ).

V preskušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi pojava neželenih dogodkov nehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo.

Najpogostejši neželeni dogodki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni dogodki, ki so se pojavili pogosteje ali enako pogosto kot pri placebo, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

### **Pediatrična populacija**

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

Holesterol LDL se je pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg rosuvastatina znižal za 38,3 %, pri bolnikih, ki so prejeli 10 mg rosuvastatina za 44,6 % in pri bolnikih, ki so prejeli 20 mg rosuvastatina za 50,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo pa za 0,7 %.

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

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

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

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

Rosuvastatin v odmerkih 5 mg, 10 mg in 20 mg je v primerjavi z izhodiščem dosegel tudi statistično značilne povprečne spremembe naslednjih sekundarnih lipidnih in lipoproteinskih spremenljivk: holesterol HDL, skupni holesterol, holesterol neHDL, holesterol LDL/holesterol HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, trigliceridi/holesterol HDL, holesterol neHDL/holesterol HDL, ApoB,

ApoB/ApoA-1. Vse te spremembe so bile v smeri izboljšanih odzivov lipidov in so se ohranile v obdobju 2 let.

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

Rosuvastatin so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji z 20 mg rosuvastatina enkrat dnevno v primerjavi s placebom, ki je vključevala 14 otrok in mladostnikov (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je vključevala aktivno 4-tedensko uvajalno obdobje z dieto v katerem so bolniki prejeli 10 mg rosuvastatina, navzkrižno obdobje, ki je vključevalo 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg rosuvastatina in 6-tedensko obdobje zdravljenja s placebom (to je lahko nastopilo pred zdravljenjem z rosuvastatinom ali po njem) ter 12-tedensko vzdrževalno obdobje v katerem so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina. Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo jemali ezetimib ali so bili na terapiji z aferezo, so nadaljevali z zdravljenjem skozi celotno študijo.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom opazili statistično značilno ( $p = 0,005$ ) zmanjšanje vrednosti holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l). Opaženo je bilo statistično značilno zmanjšanje vrednosti skupnega holesterola (20,1 %,  $p = 0,003$ ), holesterola neHDL (22,9 %,  $p = 0,003$ ) in ApoB (17,1 %,  $p = 0,024$ ). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi s placebom so se zmanjšale tudi vrednosti trigliceridov, holesterola LDL/holesterola HDL, skupnega holesterola/holesterola HDL, holesterola neHDL/holesterola HDL in ApoB/ApoA-1. Zmanjšanje vrednosti holesterola LDL po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina in po 6 tednih zdravljenja s placebom je bilo vzdrževano v 12 tednih neprekinjenega zdravljenja.

Pri 7 ocenjenih otrocih in mladostnikih (starih od 8 do 17 let) iz odprte študije z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (glejte zgoraj) je bil odstotek zmanjšanja holesterola LDL (21,0 %), skupnega holesterola (19,2 %) in holesterola neHDL (21,0 %) od izhodišča po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina skladen z opaženim v prej omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

**Absorpcija:** Koncentracija rosuvastatina v plazmi je najvišja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 odstotna.

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

**Biotransformacija:** Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10 odstotna). V študijah o presnovi *in vitro* na človeških celicah jeter so 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 odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviralca HMG-CoA reduktaze v obtoku.

**Izločanje:** Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga z urinom izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja je približno 19 ur.



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

**Linearnost:** Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. Farmakokinetični parametri se po več odmerkih na dan ne spremenijo.

### **Posebne populacije:**

**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 "Pediatrična populacija", spodaj).

**Rasa:** V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do približno 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 črnici.

**Ledvična insuficienca:** V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerna ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetiliranega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat višja kot pri zdravih prostovoljcih, N-demetiliranega presnovka pa devetkrat višja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % višja kot pri zdravih prostovoljcih.

**Jetrna insuficienca:** V študiji, 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.

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

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

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

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti 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 škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro tablete:**

laktoza monohidrat  
povidon K30  
krospovidon vrsta A  
uprašena celuloza  
kopovidon  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### **Obloga tablete:**

polivinilalkohol  
makrogol (MW 3350)  
titanov dioksid (E171)  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

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

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so na voljo v pretisnih oмотih iz OPA/Al/PVC folije in aluminijeve folije.

Pakiranja vsebujejo:

10 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 30, 50x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252

20 mg: 7, 14, 15, 20, 28, 28x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 30, 50x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 50, 60, 90, 98, 100, 154, 196, 252

40 mg: 28, 28x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 30, 50x1 (pretisni omoti za enkratni odmerek), 90, 98, 100, 154, 196, 252

filmsko obložene tablete

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

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

H/15/02036/001-042

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

Datum prve odobritve: 28. 8. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 9. 2019

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

26. 4. 2021