

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rosuvastatin Teva 5 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Teva 10 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Teva 20 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Teva 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rosuvastatin Teva 5 mg: ena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).
Rosuvastatin Teva 10 mg: ena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).
Rosuvastatin Teva 20 mg: ena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).
Rosuvastatin Teva 40 mg: ena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Rosuvastatin Teva 5 mg filmsko obložene tablete: brezvodna laktoza (54,97 mg/tableto) in sončno rumeno FCF (0,022 mg/tableto).

Rosuvastatin Teva 10 mg filmsko obložene tablete: brezvodna laktoza (52,36 mg/tableto) in karmoizin (0,005 mg/tableto).

Rosuvastatin Teva 20 mg filmsko obložene tablete: brezvodna laktoza (104,72 mg/tableto) in karmoizin (0,009 mg/tableto).

Rosuvastatin Teva 40 mg filmsko obložene tablete: brezvodna laktoza (94,30 mg/tableto) in karmoizin (0,009 mg/tableto).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rosuvastatin Teva 5 mg: oranžna, okrogla, standardno konveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »N« na eni in »5« na drugi strani.

Rosuvastatin Teva 10 mg: svetlo rožnata do rožnata, okrogla, standardno konveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »N« na eni in »10« na drugi strani.

Rosuvastatin Teva 20 mg: svetlo rožnata do rožnata, okrogla, standardno konveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »N« na eni in »20« na drugi strani.

Rosuvastatin Teva 40 mg: svetlo rožnata do rožnata, ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »N« na eni in »40« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 10 let ali več s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb) – kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo ali na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesno vadbo, hujšanje) ni bil zadovoljiv.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija – kot dodatek dieti in drugim ukrepom za zmanjšanje vrednosti lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Rosuvastatin Teva se jemlje v enkratnem dnevnem odmerku ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje vrednosti holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje naj bo prilagojeno posameznemu bolniku, skladno s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom na zdravilo ter veljavnimi smernicami.

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat dnevno; to velja za bolnike, ki se še niso zdravili s statini, in bolnike, ki so se pred tem zdravili z drugim zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Pri izbiri začetnega odmerka je treba upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika, njegovo tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni in morebitno tveganje za neželene učinke (glejte spodaj). Če je potrebno, se lahko po štirih tednih zdravljenja odmerek poveča na naslednjo stopnjo (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 uporaba največjega odmerka 40 mg upravičena le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo), pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen. Te bolnike je treba rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri uvedbi 40 mg odmerka priporočamo nadzor zdravnika specialista.

Pediatrična populacija

Otroke mora zdraviti specialist.

Otroci in mladostniki v starosti od 10 do 17 let (fantje s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so vsaj 1 leto po menarhi)

Pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen začetni odmerek 5 mg na dan. Običajen razpon odmerkov je od 5 do 20 mg peroralno enkrat na dan. Prilagajanje je treba pri pediatričnih bolnikih narediti v skladu z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 20 mg, v tej populaciji ni raziskana. 40-mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 10 let

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 10 let, so omejene na majhno število otrok (starih med 8 in 10 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Zato rosuvastatina ni priporočljivo uporabljati za otroke, mlajše od 10 let.

Starostniki (starejši od 65 let)

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

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/min) se priporoča začetni odmerek 5 mg. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je odmerek 40 mg kontraindiciran. Uporaba rosuvastatina pri bolnikih, ki imajo hudo okvaro ledvic, je kontraindicirana v vseh odmerkih (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni povečala. Vendar so opazili povečano sistemsko izpostavljenost pri bolnikih, ki so

bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4).

Z uporabo zdravila pri bolnikih z 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Pri Azijcih je bila sistemska izpostavljenost večja (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočeni začetni odmerek za bolnike azijskega porekla je 5 mg. Odmerek 40 mg je pri teh bolnikih kontraindiciran.

Genetski polimorfizmi

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

Odmerjanje pri bolnikih z dejavniki tveganja za miopatijo

Pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za miopatijo, se priporoča začetni odmerek 5 mg (glejte poglavje 4.4). Odmerek 40 mg je pri nekaterih od teh bolnikov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rbdomiolizo) se poveča, če rosuvastatin uporabljamo sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih in če je potrebno, potem začasno prekinemo 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 ter prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na rosuvastatin ali katero koli pomožno snov zdravila;
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, vključno z nepojasnenim dolgotrajnejšim povečanjem vrednosti serumskih transaminaz in kakršnim koli povečanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN);
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min);
- pri bolnikih z miopatijo;
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom;
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja ter pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode.

Uporaba 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih so prisotni dejavniki tveganja za miopatijo/rbdomiolizo. Med temi dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/min)
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih boleznih mišic,
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- prekomerno uživanje alkohola,
- stanje, zaradi katerega se lahko povečajo koncentracije zdravila v plazmi,
- bolniki azijskega porekla,
- sočasna uporaba fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2.)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na ledvice

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

Vpliv na skeletno mišičje

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo in v redkih primerih tudi rabdomiolizo, pri vseh odmerkih, predvsem pri odmerkih, večjih od 20 mg. Pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralcem reduktaze HMG-CoA so zelo redko poročali o primerih rabdomiolize. Pri kombinirani uporabi je potrebna previdnost, ker ni mogoče izključiti farmakodinamičnih interakcij (glejte poglavje 4.5). Kakor pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o rabdomiolizi, povezani z rosuvastatinom v obdobju trženja zdravila, večje pri odmerku 40 mg.

Merjenje kreatin-kinaze

Vrednosti kreatin-kinaze se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali ob prisotnosti morebitnega vzroka za povišanje vrednosti kreatin-kinaze, ker bi to lahko otežilo interpretacijo rezultatov. Če je izhodiščna vrednost kreatin-kinaze bistveno povečana (več kot 5-kratna ZMN), je treba test za potrditev izvida ponoviti čez pet do sedem dni. Če je tudi tedaj izhodiščna vrednost kreatin-kinaze večja od 5-kratne ZMN, se zdravljenja ne sme začeti.

Pred zdravljenjem

Kakor druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi rosuvastatin previdno predpisovati bolnikom, pri katerih obstajajo dejavniki, ki lahko vplivajo na pojav miopatije/rabdomiolize. Med temi dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih bolezni mišic,
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- prekomerno uživanje alkohola,
- starost nad 70 let,
- stanje, zaradi katerega se lahko povečajo koncentracije zdravila v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem in pričakovano koristjo zdravljenja, priporoča pa se tudi klinično spremljanje bolnika. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze pomembno povečane (nad 5-kratno ZMN), se zdravljenja 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 s slabim počutjem ali povišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. V teh primerih je treba preveriti vrednost kreatin-kinaze. Zdravljenje je treba opustiti, če je njena vrednost bistveno povečana (> 5 -kratna ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost kreatin-kinaze ≤ 5 -kratna ZMN). Če simptomi izginejo in se vrednost kreatin-kinaze normalizira, je treba pretehtati, ali lahko bolnik spet začne dobivati najmanjši odmerek zdravila Rosuvastatin Teva ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA; v tem primeru ga je treba skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin-kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

Zelo redko so poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost

proksimalnih mišic in zvišanje serumske kreatin-kinaze, ki trajata kljub prekinitvi zdravljenja s statinom. Zato je potrebno izvesti dodatne nevromuskurane in seruloške preiskave. Morda je potrebno uvesti tudi zdravljenje z imunosupresivi.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno z rosuvastatinom prejelo še druga zdravila, niso dokazali povečanega vpliva rosuvastatina na skeletne mišice. Povečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA sočasno z derivati fibrinske kisline (vključno z gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaze in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča nevarnost pojava miopatije, če se uporablja sočasno z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Zato kombiniranje rosuvastatina in gemfibrozila ni priporočljivo. Skrbno je treba pretehtati, kolikšna je koristnost nadaljnjih sprememb vrednosti lipidov zaradi kombinirane uporabe rosuvastatina in fibratov ali niacina in kolikšna morebitna nevarnost teh kombinacij. Med sočasno uporabo fibrata je odmerek 40 mg kontraindiciran (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

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

Vpliv na jetra

Kakor druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi rosuvastatin uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki uživajo prekomerne količine alkohola in/ali imajo jetrno bolezen v anamnezi. Priporočamo, da pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku opravite teste za ugotavljanje delovanja jeter. Zdravljenje z rosuvastatinom je treba prekiniti ali pa njegov odmerek zmanjšati, če serumske vrednosti transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o povišanih vrednostih jetrnih transaminaz) med uporabo v obdobju trženja zdravila je večje pri odmerku 40 mg.

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

Rasa

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

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 prejemajo 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 zaviralci proteaz ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Fusidna kislina

Sočasna uporaba rosuvastatina in fusidne kisline ni priporočena, zato je med uporabo fusidne kisline potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska pljučna bolezen

Med uporabo nekaterih statinov, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, so poročali o izjemnih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Med prisotnimi znaki so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in povišana telesna temperatura). Kadar obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen (Diabetes Mellitus)

Nekateri dokazi kažejo, da zdravila iz skupine statinov zvišajo vrednosti glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih je tveganje za sladkorno bolezen v prihodnosti veliko, povzročijo dovolj resno hiperglikemijo, da je zanje primerno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za žilne bolezni pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, zato to ne predstavlja razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, s tveganjem za hiperglikemijo (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija), je treba spremljati klinično in biokemijsko, z upoštevanjem državnih smernic.

V študiji JUPITER je bila poročana skupna pogostost sladkorne bolezni 2,8 % med bolniki, ki so dobivali rosuvastatin, in 2,3 % v skupini s placebom, večinoma pri bolnikih z vrednostmi glukoze na tešče med 5,6 in 6,9 mmol/l.

Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih značilnosti spolnega dozorevanja po Tannerjevi razvrstitvi pri pediatričnih bolnikih v starosti od 10 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na enoletno obdobje. Po 52 tednih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1). Izkušenj iz kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih je malo in dolgoročni učinki rosuvastatina (> 1 leto) na puberteto niso znani. V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin-kinaze > 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Drugo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze oz. galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Med pomožnimi snovmi v oblogi 5 mg tablet je sončno rumeno FCF (E110), med pomožnimi snovmi v oblogi 10 mg, 20 mg in 40 mg tablet pa karmozin (E122). Ti pomožni snovi, ki se uporabljata kot barvilo, lahko povzročita alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci transportnih beljakovin

Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba 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

Med sočasnim zdravljenjem 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 koncentracije ciklosporina v plazmi.

Zaviralci proteaz

Pri sočasnem jemanju zaviralca proteaz in rosuvastatina se lahko izpostavljenost rosuvastatinu močno poveča (glejte preglednico 1). Natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan. Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem 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

Med sočasno uporabo rosuvastatina in gemfibrozila sta vrednosti C_{max} in AUC rosuvastatina dvakrat večji (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati pomembnih farmakokinetičnih interakcij s fenofibratom, lahko pa se pojavijo farmakodinamične interakcije. Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo lipidov (večja ali enaka 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije, najverjetneje zato, ker lahko ta zdravila tudi sama povzročajo miopatijo. Med sočasno uporabo fibrata je odmerek 40 mg kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerkom.

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 farmakodinamičnih interakcij v smislu neželenih učinkov med rosuvastatinom in ezetimibom ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Antacid

Med sočasno uporabo rosuvastatina in antacidne suspenzije, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjša za približno 50 %. Učinek je bil blažji, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju rosuvastatina. Kliničnega pomena tega medsebojnega delovanja niso raziskali.

Eritromicin

Zaradi sočasne uporabe rosuvastatina in eritromicina se vrednost $AUC_{(0-t)}$ rosuvastatina zmanjša za 20 %, C_{max} pa za 30 %. To medsebojno delovanje je morda posledica povečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Fusidna kislina

Rosuvastatin se ne sme uporabljati sočasno s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, se mora prekiniti jemanje rosuvastatina za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino. Bolnikom je potrebno svetovati naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, na primer za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Encimi citokroma P450

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

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. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. 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-mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek rosuvastatina 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-kratno ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 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	↔
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 druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri povečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, poveča internacionalno normalizirano razmerje (INR). Če se zdravljenje z rosuvastatinom prekine ali če se zmanjša njegov odmerek, pa se INR lahko zmanjša. V teh primerih je zaželeno ustrezno spremljanje INR.

Peroralna kontracepcijska sredstva/nadomestno hormonsko zdravljenje

Med sočasno uporabo rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se vrednost AUC etinilestradiola poveča za 26 %, vrednost AUC norgestrela pa za 34 %. Povečanje teh vrednosti v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov o ženskah, ki sočasno uporabljajo rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni, vendar možnosti podobnega učinka ni mogoče izključiti. Kljub temu je bila kombinacija v kliničnih preskušanjih zelo pogosta in preiskovanke so jo dobro prenašale.

Druga zdravila

Na podlagi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z digoksinom.

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 v obdobju nosečnosti in dojenja je kontraindicirana.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezna kontracepcijska sredstva.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja reduktaze HMG-CoA prevlada nad prednostmi zdravljenja med nosečnostjo. Iz študij pri živalih so na voljo omejeni podatki o škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem zanosi, mora zdravilo takoj prenehati uporabljati.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu zdravila Rosuvastatin Teva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Na podlagi njegovih farmakodinamičnih lastnosti je malo verjetno, da bi zdravilo vplivalo na to sposobnost. Pri vožnji ali upravljanju strojev morajo bolniki upoštevati, da se med zdravljenjem lahko občasno pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z rosuvastatinom, so na splošno blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je zaradi pojava neželenih učinkov prenehalo sodelovati manj kot 4 % bolnikov, ki so se zdravili 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).

Neželeni učinki so glede na pogostost razdeljeni na: zelo pogoste ($\geq 1/10$), pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/100$), občasne ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), redke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), zelo redke ($< 1/10,000$), neznane pogostnosti (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivostne reakcije, tudi angioedem		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sladkorna bolezen ¹				

<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, vrtoglavica			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno nespečnostjo in nočnimi morami)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, slabost, bolečine v trebuhu		pankreatitis		diareja
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevoda</i>			zvišanje jetrnih transaminaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		srbečica, izpuščaji in koprivnica			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom) in rabdomioliza	artralgija	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija, - poškodbe tetive, včasih zapletene zaradi raztrganine
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				ginekomastija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edem

¹Pogostost je odvisna od prisotnosti oziroma odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Tako kot velja za druge zaviralce HMG-CoA reduktaze, so neželeni učinki povezani z velikostjo odmerka.

Vpliv na ledvice

Pri bolnikih, ki so dobivali rosuvastatin, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču s stopnje 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg odmerke. Manjše povečanje s stopnje 0 ali v sledeh na + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se proteinurija ob nadaljevanju zdravljenja sama od sebe ublaži ali izgine. Pri pregledu

podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, so opazili hematurijo, vendar podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pogostost.

Vpliv na skeletne mišice

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo, z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje. Učinke so opazili pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih, večjih od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, je prišlo do od odmerka odvisnega povečanja vrednosti kreatin-kinaze. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če so vrednosti kreatin-kinaze povečane (več kot 5-kratna ZMN), je treba prekiniti zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra

Tako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA se je pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, povečala vrednost serumskih transaminaz; povečanje je bilo odvisno od velikosti odmerka, v večini primerov je bilo blago, asimptomatsko in prehodno.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi statinov:

- spolna disfunkcija;
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4);
- število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem o zvišanju vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri jakosti 40 mg.

Pediatrična populacija

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko, po potrebi se uvede podpirne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti kreatin-kinaze. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA; oznaka ATC: C10A A07.

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost sinteze holesterola s pretvorbo 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekursor holesterola. Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu za zniževanje vrednosti holesterola.

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

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zvišuje vrednosti holesterola HDL. Znižuje tudi vrednosti apolipoproteina B, holesterola ne-HDL, holesterola VLDL in trigliceridov VLDL ter zvišuje vrednosti apolipoproteina A-I (glejte razpredelnico 1). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL in ApoB/ApoA-I.

Razpredelnica 1: učinkovitost odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojeni povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

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

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa v dveh tednih. Največji učinek običajno dosežemo po štirih tednih zdravljenja in se ohrani tudi v nadaljevanju zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

Rosuvastatin je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo, s hipertrigliceridemijo ali brez nje (ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, na primer bolnikih s sladkorno boleznijo), in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

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

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

V odprtem preskušanju z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z 20 do 40 mg odmerki rosuvastatina. Povprečna 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 znižanju vrednosti trigliceridov, v kombinaciji z niacinom pa k zvišanju vrednosti holesterola HDL (glejte poglavje 4.4).

V večcentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (METEOR) so 984 preiskovancev, starih med 45 in 70 leti, z majhnim tveganjem za koronarno srčno bolezen (opredeljeno tveganje po Framinghamski študiji < 10 % v 10 letih) in povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), vendar s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime-medije karotidne arterije), naključno razvrstili na 40 mg rosuvastatina

enkrat dnevno ali placebo za dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene debeline intime-medije na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm/leto (95 % interval zaupanja: -0,0196 do -0,0093; $p < 0,0001$). V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščem -0,0014 mm/leto (-0,12 %/leto (statistično neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen značilno napredovala za +0,0131 mm/leto (1,12 %/leto ($p < 0,0001$)). Neposredna povezava med zmanjšanjem debeline intime-medije in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni še ni dokazana. Skupina preiskovancev, ki je bila vključena v študijo METEOR, je imela majhno tveganje za koronarno srčno bolezen in ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje s 40 mg odmerkom rosuvastatina. Odmerek 40 mg se sme predpisati samo bolnikom s hudo hiperholesteremijo in velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

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

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

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

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

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

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični 12-tedenski študiji, nadzorovani s placebom, ($n = 176$, 97 fantov in 79 deklet), ki ji je sledila 40-tedenska odprta faza s titriranjem odmerka rosuvastatina ($n = 173$, 96 fantov in 77 deklet), so bolniki, stari od 10 do 17 let (s stopnjo od II do V po Tannerju, dekleta vsaj 1 leto po menarhi) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo prejeli 5, 10 ali 20 mg rosuvastatina ali placebo na dan 12 tednov, potem pa so vsi dobivali rosuvastatin vsak dan 40 tednov.

Ob vključitvi v študijo je bilo približno 30 % bolnikov starih od 10 do 13 let, porazdelitev po stopnjah po Tannerju pa je bila: približno 17 % II. stopnja, približno 18 % III., približno 40 % IV. in približno 25 % V. stopnja.

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

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

Po 52 tednih zdravljenja študija ni pokazala učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4). Izkušenj iz kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih je malo, dolgoročni učinki rosuvastatina (> 1 leto) na puberteto pa niso znani. To preskušanje (n = 176) ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno privzame v jetra; v njih tudi nastaja največ holesterola in očistka holesterola LDL. Volumen porazdelitve rosuvastatina je približno 134 litrov. Na beljakovine v plazmi se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10 %). V študijah o presnovi *in vitro* so na človeških jetrnih celicah ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo na podlagi citokroma P450. Glavni izoencim, ki sodeluje, je CYP2C9, drugi, manj pomembni, pa so 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna ugotovljena presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je za približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa velja za klinično neaktivnega. Rosuvastatin je odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviranja reduktaze HMG-CoA v obtoku.

Izločanje

Z blatom (absorbirana ali neabsorbirana zdravilna 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. Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se pri večjih odmerkih ne podaljša. Geometrijski srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %). Kakor pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA sodeluje tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina.

Rasa

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da sta mediani vrednosti AUC in C_{max} pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih in Korejcih) približno dvakrat večji kot pri belcih. Pri Indijcih sta mediani vrednosti AUC in C_{max} povečani za približno 1,3-krat. V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki med belci in črnici.

Okvara ledvic

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka v plazmi. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je bila

koncentracija rosuvastatina v plazmi trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ljudeh na hemodializi za približno 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Okvara jeter

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, niso dokazali povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh osebah, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost vsaj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Z uporabo zdravila pri bolnikih z 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. V pre- in postnatalni študiji pri podganah so odkrili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja: zmanjšali so se število mladičev v leglu, njihova telesna masa in stopnja preživetja. Te učinke so opazili po uporabi odmerkov, toksičnih za samico, po sistemske izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
krospovidon (tipa A)
brezvodna laktoza
povidon
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

Rosuvastatin Teva 5 mg filmsko obložene tablete

Opadry II 85F23426 oranžen
delno hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (polietilenglikol),
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172),
črni železov oksid (E172),
sončno rumeno FCF (E110).

Rosuvastatin Teva 10 mg, 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

Opadry II 85F24155 rožnat
delno hidroliziran polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (polietilenglikol)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
karmoizin (E122)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Rosuvastatin Teva 5 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Rosuvastatin Teva 10 mg, 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVAC/aluminija in OPA/aluminija/PVC v kartonski škatli.
Velikosti pakiranj: 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 20, 20 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 98, 98 x 1, 100 in 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/10/01378/001-080

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.08.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 25.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.11.2015