

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rustavo 5 mg filmsko obložene tablete
 Rustavo 10 mg filmsko obložene tablete
 Rustavo 20 mg filmsko obložene tablete
 Rustavo 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje bodisi 5 mg, 10 mg, 20 mg ali 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 48 mg laktoze.
 Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 95 mg laktoze.
 Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 190 mg laktoze.
 Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 171 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rustavo 5 mg: okrogla, bikonveksna, rumena tableta z vtisnjeno oznako "5" na eni strani, premer: 5,5 mm.

Rustavo 10 mg: okrogla, bikonveksna, roza tableta z vtisnjeno oznako "10" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani, premer: 7 mm

Rustavo 20 mg: okrogla, bikonveksna, roza tableta z vtisnjeno oznako "20" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani, premer: 9 mm

Rustavo 40 mg: ovalna, bikonveksna, roza tableta z vtisnjeno oznako "40" na eni strani in razdelilno zarezo na drugi strani, velikost: 11,5x7 mm.

Rustavo 10 mg, 20 mg in 40 mg:
 Tablete se lahko deli na enake polovice.

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) – kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo ali na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesno vadbo, hujšanje) ni bil zadovoljiv.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo – 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

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.

Zdravilo Rustavo je mogoče vzeti ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

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.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

Pediatrična populacija

Otroke mora zdraviti specialist.

Otroci in mladostniki stari 6 do 17 let (s stopnjo po Tannerju < II-V)

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

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

- Za otroke, stare od 6 do 9 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je običajen razpon odmerkov od 5 do 10 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov nad 10 mg v tej populaciji nista raziskani.
- Za otroke, stare od 10 do 17 let, s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je običajen razpon odmerkov od 5 do 20 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov nad 20 mg v tej populaciji nista raziskani.

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

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

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

Priporočeni začetni odmerek je od 5 do 10 mg enkrat na dan, odvisno od starosti, telesne mase in predhodne uporabe statinov. Prilagajanje do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan je treba pri pediatričnih bolnikih izvesti v skladu z odzivom in prenašanjem posameznika, tako kot svetujejo priporočila za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušenj z drugimi odmerki razen z odmerkom 20 mg je v tej skupini bolnikov malo.

40 mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, nista raziskani. Zato zdravila Rustavo ni priporočljivo uporabljati za otroke, mlajše od 6 let.

Starejši

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 (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 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 rhabdomiolizo) 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, navedeno v poglavju 6.1,

- 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 sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5),
- 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/rabdomiolizo. Med temi dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina pod 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih bolezni mišic,
- predhoden 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 odmerok 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 če obstaja drug verjeten vzrok zvečanja, 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 5-7 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,

- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- 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 \leq 5-kratna ZMN). Če simptomi izginejo in se vrednost kreatin-kinaze normalizira, je treba pretehtati, ali lahko bolnik spet začne dobivati najmanjši odmerek rosuvastatina 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.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Rustavo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg filmsko obložene tablete prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

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).

Rosuvastatin se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline ali v obdobju 7 dni po prenehanju njihove uporabe. Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba uporabo statina prekiniti med celotnim obdobjem zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so bili opisani primeri rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic. Zdravljenje s statinom se lahko ponovno začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajnejše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino (npr. za zdravljenje hudih okužb) je treba potrebo po sočasni uporabi rosuvastatina in fusidne kisline pretehtati od bolnika do bolnika in kombinacijo uporabljati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki bi utegnila biti miopatija ali bi lahko povzročila okvaro ledvic zaradi rabdomiolize (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 3 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 opažali 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).

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

Nekateri dokazi kažejo, da zdravila iz skupine statinov zvišajo vrednost 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, zvišana 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.

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni. Ob času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in bolnike skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Rustavo nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih značilnosti spolnega dozorevanja po Tannerjevi razvrstitvi pri pediatričnih bolnikih v starosti od 6 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na dvoletno obdobje. Po dveh letih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1). V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin-kinaze > 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Laktoza

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, se pri sočasnem jemanju zaviralca proteaz in rosuvastatina lahko izpostavljenost rosuvastatinu močno poveča (glejte preglednico 1). Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem AUC in približno sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba 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 večja (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.

Ticagrelor: Ticagrelor lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čemer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav natančen mehanizem še ni znan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba ticagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdomiolizo.

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 preseгла izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20-mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Če opazimo, da zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot dvakrat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, vendar je potrebna previdnost pri povečanju odmerka rosuvastatina nad 20 mg.

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

2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratno ↑
Ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
Darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratno ↑
Regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-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 ↑
teriflunomid	ni na voljo	2,5-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 ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
kapmatinib 400 mg 2x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,1-kratno ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek,ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
fostamatinib 100 mg 2x/dan	20 mg, enkratni odmerek	2,0-kratno ↑
febuksostat 120 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑

Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*
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 ↑**

Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatin

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

* Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in 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

AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil niso imela/-e klinično pomembnega vpliva na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina pri sočasni uporabi:

Aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni, fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol 200 mg, odmerjanje 7 dni 2x/dan; rifampin 450 mg, odmerjanje 7 dni 1x/dan; silymarin 140 mg, odmerjanje 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri 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:

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

Fusidna kislina: Študij interakcij med rosuvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem dajanju sistemske oblike fusidne kisline in statinov. Mehanizem te interakcije (farmakodinamični ali farmakokinetični ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statina, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, se mora zdravljenje z rosuvastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. **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 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 strojev

Študij o vplivu rosuvastatina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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 pogostosti in po organskih sistemih (SOC).

Neželeni učinki so glede na pogostost razdeljeni na: zelo pogoste ($\geq 1/10$), pogoste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasne ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), redke ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), zelo redke ($< 1/10,000$), neznane pogostosti (pogostosti 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), miastenija gravis
<i>Očesne bolezni</i>					očesna miastenija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in</i>					kašelj, dispneja

<i>mediastinalnega prostora</i>					
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, navzea, 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, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza, sindrom, podoben lupusu, mišična raztrganina	artralgija	poškodbe tetive, včasih zapletene zaradi raztrganine, imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija,
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				ginekomastija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edem
¹ Pogostost je odvisna od prisotnosti oziroma odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m ² , 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.

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- 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 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

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 prekurzor

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 vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi vrednost apolipoproteina B, holesterola ne-HDL, holesterola VLDL in trigliceridov VLDL ter zvišuje vrednost apolipoproteina A-I (glejte razpredelnico 3). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL in ApoB/ApoA-I.

Razpredelnica 3: 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 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 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 bolnikov 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 (vključno z 8 pediatričnimi bolniki) 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 multicentrični, 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 dogodka prenehalo uporabljati 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni dogodki, 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 izpuščaj (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 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). To preskušanje (n = 176) ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih dogodkov zdravila.

Rosuvastatin so raziskali tudi v 2-letni odprti, do cilja titrirani študiji pri 198 otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 do 17 let (88 fantov in 110 deklet, stopnja po Tannerju < II-V). Začetni odmerek je bil za vse bolnike 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Bolnikom, starih od 6 do 9 let (n = 64), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starih od 10 do 17 let (n = 34) pa do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan.

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: 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: HDL-holesterol, skupni holesterol, neHDL-holesterol, LDL-holesterol/HDL-holesterol, skupni holesterol/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, neHDL-holesterol/HDL-holesterol, 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 v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom raziskali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji pri 14 otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je obsegala aktivno 4-tedensko dietno uvodno fazo (med katero so bolniki jemali 10 mg rosuvastatina), navzkrižno fazo (ta je obsegala 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg, pred katerim ali za katerim je bilo 6-tedensko obdobje uporabe placeba) ter 12-tedensko vzdrževalno fazo (med katero so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina). Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo prejeli ezetimib ali zdravljenje z aferezo, so to nadaljevali med celotno študijo.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno ($p = 0,005$) znižanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl oz. 2,2 mmol/l). Ugotovili so statistično značilna znižanja celokupnega holesterola (20,1 %, $p = 0,003$), holesterola ne-HDL (22,9 %, $p = 0,003$) in ApoB (17,1 %, $p = 0,024$). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili tudi znižanje trigliceridov ter razmerij holesterol LDL/holesterol HDL, celokupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL in ApoB/ApoA-1. Znižanje holesterola LDL po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina, ki je sledilo 6 tedenskemu jemanju placeba, se je ohranilo v 12 tednih stalnega zdravljenja.

Pri enem bolniku je po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 40 mg po titriranju odmerka prišlo do nadaljnjega znižanja vrednosti holesterola LDL (za 8,0 %), celokupnega holesterola (za 6,7 %) in holesterola ne-HDL (za 7,4 %).

V podaljšanju študije z odprtim zdravljenjem se je pri 9 od teh bolnikov pri jemanju 20 mg rosuvastatina v obdobju do 90 tednov zniževanje vrednosti holesterola LDL ohranilo v obsegu od -12,1 % do -21,3 %.

Pri 7 ovrednotenih otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (starih od 8 do 17 let) iz odprte študije forsiranega titriranja (glejte zgoraj) je bil odstotek znižanja holesterola LDL (21,0 %), celokupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi z izhodiščem skladen z znižanjem, opaženim v 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 največja približno 5 ur po peroralnem zaužitju zdravila. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

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 izoenzim, 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 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 pri odraslih. Izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo se zdi podobna ali nižja kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrična populacija", spodaj).

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 bolniki bele in črne rase.

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-demetilnega 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.

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

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 delovanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so opazili histopatološke spremembe jeter (ki so verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina) pri miših, podganah in, v manjši meri z učinki v žolčniku, pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili škodljiv učinek 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 sistemske izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
krospovidon (tipa B)
hidroksipropilceluloza
natrijev hidrogenkarbonat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza 6 Cp

titanov dioksid (E 171)

triacetin

rumeni železov oksid (E 172) v zdravilu Rustavo 5 mg

rdeči železov oksid (E 172) v zdravilu Rustavo 10 mg, 20 mg in 40 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti:

3 leta

HDPE platenke:

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

HDPE platenke:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC-Al:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (koledarsko pakiranje), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omoti iz PVC/PVDC-Al:

7, 14, 15, 20, 28, 28 (koledarsko pakiranje), 30, 30 x 1, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 90, 90 x 1, 98, 100, 100 x 1 filmsko obloženih tablet.

HDPE platenke s polipropilensko navojno zaporko s sušilnim sredstvom silikagel:

28, 30, 100, 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/16/02140/001-160

H/16/02140/185

H/16/02140/188

H/16/02140/191

H/16/02140/194

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 04. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 09. 05. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 11. 2023