

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg, 10 mg, 20 mg oziroma 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena 5 mg filmsko obložena tableta vsebuje 101,86 mg laktoze monohidrata.  
Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 96,79 mg laktoze monohidrata.  
Ena 20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 193,57 mg laktoze monohidrata.  
Ena 40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 174,98 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Ropuido 5 mg filmsko obložene tablete: okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete rumene barve z vtisnjeno oznako »ROS« nad »5« na eni strani, premera 7 mm.

Zdravilo Ropuido 10 mg filmsko obložene tablete: okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete rožnate barve z vtisnjeno oznako »ROS« nad »10« na eni strani, premera 7 mm.

Zdravilo Ropuido 20 mg filmsko obložene tablete: okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete rožnate barve z vtisnjeno oznako »ROS« nad »20« na eni strani, premera 9 mm.

Zdravilo Ropuido 40 mg filmsko obložene tablete: ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete rožnate barve z vtisnjeno oznako »ROS« na eni strani in »40« na drugi strani, dimenzij 6,8 mm × 11,4 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Zdravljenje hiperholesterolemije

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, s primarno hiperholesterolemijo (tip IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tip IIb) kot dodatek k dieti, kadar odziv na dieto in na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni bil zadovoljiv.

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek k dieti in drugim zdravljenjem za znižanje ravni lipidov (npr. afereza LDL) ali če takšni ukrepi niso primerni.

### **Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov**

Preprečevanje večjih kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da imajo veliko tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k odpravljanju drugih dejavnikov tveganja.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje mora biti določeno individualno, skladno s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom nanj, ob upoštevanju veljavnih smernic.

Zdravilo Ropuido je mogoče dati kadar koli v dnevu, s hrano ali brez nje.

### **Odmerjanje**

#### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat na dan, tako za bolnike, ki se še niso zdravili s statini, kot tudi za tiste, ki so prej jemali katerega od drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Pri izbiri začetnega odmerka je treba pri bolniku upoštevati raven holesterola in stopnjo kardiovaskularnega tveganja v prihodnosti ter možne neželene učinke (glejte spodaj). Če je treba, se po 4 tednih zdravljenja odmerek lahko prilagodi na naslednjo stopnjo (glejte poglavje 5.1). Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri jemanju odmerkov 40 mg v primerjavi z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8), končna titracija do največjega odmerka 40 mg pride v poštev le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in visokim tveganjem za razvoj kardiovaskularnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo), ki z uporabo odmerka 20 mg ne dosežejo cilja zdravljenja. Te bolnike je treba redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri uvajanju odmerka 40 mg je priporočljiv nadzor specialista.

### **Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov**

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

### **Pediatrična populacija**

Otroke morajo zdraviti specialisti.

#### **Otroci in mladostniki, stari od 6 let do 17 let (s stopnjo po Tannerju < II–V)**

##### **Heterozigotna družinska hiperholesterolemija**

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

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

Pri pediatričnih bolnikih je treba titracijo določiti skladno z odzivom in prenašanjem pri posamezniku, 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

Za otroke s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, stare od 6 let do 17 let, je največji priporočeni odmerek 20 mg peroralno enkrat na dan.

Priporoča se začetni odmerek od 5 mg do 10 mg enkrat na dan, odvisno od starosti, telesne mase in predhodne uporabe statinov. Titracijo do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan je treba pri pediatričnih bolnikih določiti skladno z odzivom in prenašanjem pri posamezniku, 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 odmerki, drugačnimi od 20 mg, je pri tej populaciji 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. Zdravila Ropuido se ne priporoča za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let.

### **Uporaba pri starejših bolnikih**

Za bolnike, ki so starejši od 70 let, se priporoča začetni odmerek 5 mg (glejte poglavje 4.4). Druge prilagoditve odmerka zaradi bolnikove starosti niso potrebne.

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

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic kontraindiciran. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je jemanje zdravila Ropuido kontraindicirano za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

### **Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter**

Pri bolnikih z oceno 7 ali manj po Child-Pughovi lestvici sistemska izpostavljenost rosuvastatinu ni bila povečana. Vendar pa so opazili povečano sistemske izpostavljenosti pri bolnikih z oceno 8 ali 9 po Child-Pughovi lestvici (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je treba razmisliti o oceni delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni. Zdravilo Ropuido je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

### **Rasa**

Pri osebah azijskega rodu so opazili povečano sistemske izpostavljenosti (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočeni začetni odmerek za bolnike azijskega rodu 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, se priporoča nižji dnevni odmerek zdravila Ropuido.

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

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4).

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

### **Sočasna zdravljenja**

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča, če se zdravilo Ropuido uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami lahko zvišajo

koncentracijo rosuvastatina v plazmi (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih. Če je treba, pride v poštev začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Ropuido. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Ropuido ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka zdravila Ropuido (glejte poglavje 4.5).

### **Način uporabe**

za peroralno uporabo

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Ropuido je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na rosuvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnjenim vztrajnim zviševanjem serumskih transaminaz in z vsakim zvišanjem ravni serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of normal*),
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejema kombinacijo sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki sočasno prejema ciklosporin,
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo primerne kontracepcije.

Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo. Med temi dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- anamneza toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven zdravila v plazmi,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasna uporaba fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2.)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Učinki na ledvice**

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z večjimi odmerki zdravila Ropuido (zlasti 40 mg), so opazili proteinurijo, ki so jo odkrili s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. V večini primerov je bila prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče bolezni ledvic (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih dogodkih pri uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo odmerek 40 mg, je smiselno razmisliti o oceni delovanja ledvic.

#### **Učinki na skeletne mišice**

Pri bolnikih, ki so se zdravili z vsemi odmerki zdravila Ropuido, še zlasti pa pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg, so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mialgiji, miopatiji in v redkih primerih rabdomiolizi. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost.

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so poročila o pojavu rabdomiolize v povezavi z zdravilom Ropuido v obdobju trženja pogostejša pri odmerku 40 mg.

#### *Merjenje kreatin kinaze*

Kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, saj bi lahko to otežilo tolmačenje rezultatov. Če so ravni CK ob izhodišču pomembno zvišane ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), je treba čez 5 do 7 dni ponoviti meritve za potrditev rezultatov. Če ponovljena meritev potrdi izhodiščno raven CK  $> 5 \times \text{ULN}$ , se zdravljenja ne sme začeti.

#### *Pred zdravljenjem*

Zdravilo Ropuido je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno predpisovati pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo. Med temi dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi,
- anamneza toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- zloraba alkohola,
- starost  $> 70$  let,
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven zdravila v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem zdravljenja in njegovimi možnimi koristmi. Priporoča se klinično spremljanje bolnika. Pri močno povečanih izhodiščnih ravneh CK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) se zdravljenja ne sme začeti.

#### *Med zdravljenjem*

Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poročajo o pojavu nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo. Pri teh bolnikih je treba izmeriti ravni CK. Zdravljenje je treba prekiniti, če je raven CK izrazito povečana ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). Če simptomi izzvenijo in se ravni CK vrnejo na normalno vrednost, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravila Ropuido ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in ob natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje ravni CK pri asimptomatskih bolnikih ni utemeljeno. Obstajajo zelo redka poročila o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *immune-mediated necrotising myopathy*) med zdravljenjem s statini (vključno z rosuvastatinom) ali po njem. IMNM se klinično izraža kot šibkost proksimalnih mišic in zvišana raven kreatin kinaze v serumu, ki vztraja kljub ukinitvi zdravljenja s statini.

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 Ropuido prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

V kliničnih preskušanjih pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z zdravilom Ropuido in drugimi zdravili, niso našli dokazov za povečane učinke na skeletne mišice. O povečanem pojavu miozitisa in miopatije pa so poročali pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati z derivati fibrične kisline, vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če se daje sočasno z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Zato se kombinacija zdravila Ropuido in gemfibrozila ne priporoča. Skrbno je treba pretehtati koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov zaradi sočasne uporabe zdravila Ropuido in fibratov ali niacina ter možna tveganja tovrstnih kombinacij. Odmerek 40 mg je ob sočasni uporabi fibratov kontraindiciran (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila Ropuido se ne sme uporabljati sočasno z zdravili s fusidno kislino za sistemsko uporabo oziroma v obdobju 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemsko uporaba fusidne kisline nujna, se mora zdravljenje s statini prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Obstajajo poročila o rabdmiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru kakršnih koli simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti, takoj poiščejo zdravniško pomoč. Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Ropuido in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Ropuido se nikoli ne sme uporabljati pri bolnikih z akutnim, resnim stanjem, ki kaže na miopatijo ali predispozicijo za razvoj odpovedi ledvic zaradi rabdmiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večjimi kirurškimi posegi, travmatskimi poškodbami, hudimi presnovnimi, endokrinimi ali elektrolitskimi motnjami ali neobvladanimi epileptičnimi napadi).

#### 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 Ropuido nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

#### Učinki na jetra

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi zdravilo Ropuido previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo velike količine alkohola in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

Priporočljivo je izvesti teste delovanja jeter pred zdravljenjem in tri mesece po začetku zdravljenja. Če je raven transaminaz v serumu večja od 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravilo Ropuido ukiniti ali zmanjšati odmerek. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrnih transaminaz) pri uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg.

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

#### Rasa

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

#### Zaviralci proteaz

Pri osebah, ki so rosuvastatin prejemale sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemajo zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi nižanja lipidov z zdravilom Ropuido kot tudi možnost za povečanje koncentracije rosuvastatina v plazmi ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Ropuido in med povečevanjem odmerka pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz brez prilagoditve odmerka zdravila Ropuido se ne priporoča. (Glejte poglavji 4.2 in 4.5.)

#### Laktozna intoleranca

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

### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o posamičnih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti pojava lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšana telesna masa in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

### Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zvišajo raven glukoze in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za nastanek sladkorne bolezni povzročijo raven hiperglikemije, pri kateri je primerna enaka formalna obravnava kot pri sladkorni bolezni. To tveganje je manjše v primerjavi z zmanjšanjem tveganja žilnega obolenja pri jemanju statinov, zato ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišano ravno trigliceridov, hipertenzijo), je treba klinično in biokemijsko spremljati, skladno z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER so poročali o skupni pogostnosti sladkorne bolezni 2,8 % pri jemanju rosuvastatina in 2,3 % pri jemanju placeba, predvsem pri bolnikih s koncentracijo glukoze na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l.

### Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih značilnosti spolnega dozorevanja po Tannerjevi lestvici pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 let 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 kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin kinaze > 10 × ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

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

### Učinki sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

**Zaviralci transportnih beljakovin:** Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega transporterja OATP1B1 in iztočnega transporterja BCRP. Sočasna uporaba zdravila Ropuido in zdravil, ki zavirajo te transportne beljakovine, lahko zviša 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 zdravilom Ropuido in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno 7-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Zdravilo Ropuido je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejema ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasno dajanje ni vplivalo na plazemske koncentracije ciklosporina.

*Zaviralci proteaz:* Čeprav točen mehanizem interakcije ni znan, lahko sočasna uporaba zaviralcev proteaz močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte preglednico 1). V farmakokinetični študiji je bilo sočasno dajanje 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema zaviralcema proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezano s približno 3-kratnim povečanjem AUC<sub>(0-24)</sub> in 7-kratnim povečanjem C<sub>max</sub> rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba zdravila Ropuido in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz lahko pride v poštev le po skrbnem pretehtanju prilagoditve odmerka zdravila Ropuido, pri čemer morajo prilagoditve 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:** Sočasna uporaba zdravila Ropuido in gemfibrozila je povzročila 2-kratno povečanje  $C_{max}$  in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov iz 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 ( $\geq 1$  g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije; verjetno zato, ker lahko ta zdravila povzročijo miopatijo tudi kadar se dajejo samostojno. Odmerek 40 mg ob sočasni uporabi fibratov je kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje z odmerkom 5 mg.

**Ezetimib:** Sočasna uporaba 10 mg zdravila Ropuido in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo (preglednica 1). Farmakodinamične interakcije (v smislu neželenih učinkov) med zdravilom Ropuido in ezetimibom ne moremo izključiti (glejte poglavje 4.4).

**Antacid:** Pri sočasnem odmerjanju zdravila Ropuido in suspenzije antacida, ki je vsebovala aluminijev in magnezijev hidroksid, se je koncentracija rosuvastatina v plazmi zmanjšala za približno 50 %. Ta učinek je bil manj izrazit, če so dajali antacid 2 uri po jemanju rosuvastatina. Klinični pomen te interakcije ni raziskan.

**Eritromicin:** Pri sočasni uporabi zdravila Ropuido in eritromicina se je AUC rosuvastatina zmanjšala za 20 % in  $C_{max}$  za 30 %. Ta interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

**Encimi citokroma P450:** Rezultati študij *in vitro* ter *in vivo* kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Interakcij, ki so posledica presnove s pomočjo citokroma P450, zato ni pričakovati. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

**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.

**Medsebojna delovanja, ki zahtevajo prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1):** Če je treba zdravilo Ropuido dajati sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek zdravila Ropuido prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je začetni odmerek 5 mg zdravila Ropuido enkrat na dan. Največji dnevni odmerek zdravila Ropuido je treba prilagoditi tako, da pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu ne preseže izpostavljenosti, ki nastane pri uporabi 40 mg zdravila Ropuido brez sočasne uporabe zdravil z medsebojnim delovanjem; npr. odmerek 20 mg zdravila Ropuido z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in odmerek 10 mg zdravila Ropuido s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Če se izkaže, da zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati. V primeru povečanja odmerka zdravila Ropuido na več kot 20 mg pa je potrebna previdnost.

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

**2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina**



<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1-krat/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4 kratno ↑
ciklosporin, od 75 mg 2-krat/dan do 200 mg 2-krat/dan, 6 mesecev	10 mg 1-krat/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
darolutamid 600 mg 2-krat/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2 kratno ↑
regorafenib 160 mg 1-krat/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1-krat/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1-krat/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1-krat/dan / dasabuvir 400 mg 2-krat/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
teriflunomid	ni na voljo	2,5-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1-krat/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1-krat/dan, 7 dni	5 mg 1-krat/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2-krat/dan, 17 dni	20 mg 1-krat/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
kapmatinib 400 mg 2-krat/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg začetni, nato 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
fostamatinib 100 mg 2-krat/dan	20 mg, enkratni odmerek	2,0-kratno ↑
febuksostat 120 mg 1-krat/dan	10 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2-krat/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
<b>Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina</b>		
<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
eltrombopag 75 mg 1-krat/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2-krat/dan, 7 dni	10 mg 1-krat/dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2-krat/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2-krat/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑
itakonazol 200 mg 1-krat/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	**1,4-kratno ↑
ezetimib 10 mg 1-krat/dan, 14 dni	10 mg 1-krat/dan, 14 dni	**1,2-kratno ↑
<b>Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina</b>		
<b>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</b>	<b>Odmerna shema rosuvastatina</b>	<b>Sprememba AUC rosuvastatina*</b>
eritromicin 500 mg 4-krat/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
baikalin 50 mg 3-krat/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓

\*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasnim dajanjem in samostojno uporabo rosuvastatina. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓«.

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

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

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina: aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3-krat/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1-krat/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2-krat/dan; ketokonazol 200 mg, odmerjanje 7 dni 2-krat/dan; rifampin 450 mg, odmerjanje 7 dni 1-krat/dan; silimarin 140 mg, odmerjanje 5 dni 3-krat/dan.

#### Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

**Antagonisti vitamina K:** Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA se lahko ob uvedbi zdravljenja ali ob povečanju odmerka zdravila Ropuido pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali drug kumarinski antikoagulant), poveča mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (INR). Ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ropuido ali zmanjšanju njegovega odmerka se vrednost INR lahko zmanjša. V teh primerih je zaželeno ustrezno spremljanje INR.

**Peroralni kontraceptivi/hormonsko nadomestno zdravljenje (HRT):** Pri sočasni uporabi zdravila Ropuido in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. To zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri izbiri odmerka peroralnega kontraceptiva. Ker ni podatkov o farmakokinetiki pri osebah, ki sočasno jemljejo zdravilo Ropuido in HRT, podobnega učinka ni mogoče izključiti. Vendar pa je bila ta kombinacija v kliničnih preskušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

#### **Druga zdravila:**

**Digoksin:** Na osnovi podatkov iz specifičnih študij interakcij ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z digoksinom.

**Fusidna kislina:** Študij interakcij med rosuvastatinom in fusidno kislino niso izvedli. Tveganje za miopatijo, vključno z rbdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem sistemskem dajanju 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 rbdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, se mora zdravljenje z zdravilom Ropuido prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

**Pediatrična populacija:** Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih. Obseg interakcij v pediatrični populaciji ni znan.

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

Zdravilo Ropuido je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastajajo pri biosintezi holesterola, ključne za razvoj ploda, je tveganje za morebitne škodljive posledice zaviranja reduktaze HMG-CoA večje od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz raziskav na živalih je na voljo malo podatkov o vplivu na sposobnost

razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Ni podatkov o izločanju v materino mleko pri človeku (glejte poglavje 4.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Ropuido na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar pa je glede na farmakodinamične lastnosti zdravila Ropuido malo verjetno, da bi vplivalo na to sposobnost. Pri vožnji in upravljanju strojev je treba upoštevati, da lahko med zdravljenjem pride do omotice.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravilu Ropuido, so na splošno blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so morali zdravljenje z rosuvastatinom zaradi neželenih učinkov predčasno zaključiti pri manj kot 4 % bolnikov.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

V naslednji preglednici je prikazan profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj po začetku trženja. Spodaj navedeni neželeni učinki so razdeljeni po pogostnosti pojavljanja in organskih sistemih.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene skladno z naslednjim dogovorom: pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	diabetes mellitus <sup>1</sup>				
<i>Očesne bolezni</i>					očesna miastenija
<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotičnost			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami), miastenija gravis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja

<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu		pankreatitis		diareja
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		pruritus, izpuščaj, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
<i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza, lupusu podoben sindrom, ruptura mišice	artralgija	bolezni tetiv, včasih zapletene z rupturo, 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
<sup>1</sup> Pogostnost je odvisna od prisotnosti/odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze na tešče $\geq$ 5,6 mmol/l, ITM $>$ 30 kg/m <sup>2</sup> , zvišana raven trigliceridov, anamneza hipertenzije).					

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pojavnost neželenih učinkov zdravila pogosto povezana z velikostjo odmerka.

**Učinki na ledvice:** Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Ropuido, so opazili proteinurijo, ki je bila v glavnem tubulna in so jo odkrili s testnimi lističi. Sprememba beljakovin v urinu iz stopnje nič ali v sledeh na ++ ali več je bila med zdravljenjem opažena pri  $<$  1 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 10 mg ali 20 mg, in pri približno 3 % bolnikov, zdravljenih z odmerkom 40 mg. Manjše povečanje iz stopnje nič ali v sledeh na + so opazili pri tistih, ki so jemali odmerek 20 mg. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali spontano izginila med nadaljevanjem zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja še niso odkrili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ropuido, so opazili hematurijo, podatki iz kliničnih preskušanj pa kažejo, da je pojavnost majhna.

**Učinki na skeletne mišice:** O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji (vključno z miozitisom) in redko rabdomiolizi z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje, so poročali pri jemanju vseh odmerkov zdravila Ropuido, še zlasti pa pri odmerkih, ki so bili večji od 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili od velikosti odmerka odvisno zvišanje ravni CK, ki je bilo v večini primerov blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se ravni CK zvišajo (na več kot  $5 \times$  ULN), je treba zdravilo ukiniti (glejte poglavje 4.4).

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

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje v spolnosti,
- posamičnih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

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

**Pediatrična populacija:** V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so zvišanje kreatin kinaze nad 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pogosteje opazili pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). Z drugih vidikov 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 treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Treba je spremljati delovanje jeter in raven CK. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG-CoA; oznaka ATC: C10AA07

#### Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola. Primarno mesto delovanja rosuvastatina so jetra, ciljni organ za zniževanje ravni holesterola.

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

#### Farmakodinamični učinki

Zdravilo Ropuido zmanjšuje povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter povečuje koncentracijo holesterola HDL. Poleg tega znižuje raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL in trigliceridov, vezanih v VLDL (VLDL-TG), ter zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Zdravilo Ropuido prav tako zmanjšuje razmerja holesterol LDL/holesterol HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL ter ApoB/ApoA-I.

**Preglednica 3: Odziv na odmerek pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tip IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno raven)**

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 po uvedbi zdravljenja in 90 % največjega učinka je doseženih po dveh tednih. Največji učinek se običajno doseže v 4 tednih zdravljenja, nato pa tak tudi ostane.

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

V veliki študiji je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo prejemalo od 20 mg do 80 mg rosuvastatina na podlagi modela forsiranega titriranja. Vsi odmerki so pokazali pozitiven učinek na vrednost lipidov in cilje zdravljenja. Po titraciji do dnevnega odmerka 40 mg (12 tednov zdravljenja) se je holesterol LDL znižal za 53 %. Raven holesterola LDL po smernicah EAS (< 3 mmol/l) je doseglo 33 % bolnikov.

V odprti študiji z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih (vključno z 8 pediatričnimi bolniki) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z odmerki od 20 mg do 40 mg rosuvastatina. V celotni populaciji se je vrednost holesterola LDL v povprečju zmanjšala za 22 %.

V kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov so za rosuvastatin dokazali, da je dodatno prispeval k učinkovitemu znižanju ravni trigliceridov pri kombiniranem zdravljenju s fenofibratom, pri kombiniranem zdravljenju z niacinom pa k zvišanju ravni holesterola HDL (glejte poglavje 4.4).

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (METEOR) je bilo 984 bolnikov, starih med 45 let in 70 let, z nizkim tveganjem za koronarno srčno bolezen (opredeljeno kot tveganje po Framinghamski študiji < 10 % v 10 letih), s povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), vendar s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime-medije karotidne arterije (CIMT – *Carotid Intima Media Thickness*)), naključno razporejenih za prejetje ali 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo za obdobje 2 let.

Rosuvastatin je značilno upočasnil stopnjo napredovanja največje vrednosti CIMT na 12 mestih karotidne arterije v primerjavi s placebom za  $-0,0145$  mm/leto [95-odstotni interval zaupanja  $-0,0196$ ,  $-0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ]. Sprememba od izhodiščne vrednosti je bila pri rosuvastatinu  $-0,0014$  mm/leto ( $-0,12$  %/leto (statistično neznačilno)) v primerjavi z napredovanjem pri placebo  $+0,0131$  mm/leto ( $1,12$  %/leto ( $p < 0,0001$ )). Neposredne korelacije med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za pojav kardiovaskularnih dogodkov še niso dokazali. Populacija, proučevana v študiji METEOR, ima majhno tveganje za koronarno srčno bolezen in ne predstavlja ciljne populacije za uporabo 40 mg zdravila Ropuido. Odmerek 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo ob visokem kardiovaskularnem tveganju (glejte poglavje 4.2).

V klinični študiji JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) so ocenjevali učinek rosuvastatina na pojav večjih dogodkov ateroskleroznih kardiovaskularnih bolezni pri 17.802 moških ( $\geq 50$  let) in ženskah ( $\geq 60$  let). Udeležence študije so naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo ( $n = 8901$ ), ali skupino, ki je prejela rosuvastatin v odmerku 20 mg enkrat na dan ( $n = 8901$ ), in jih spremljali povprečno 2 leti. Koncentracija holesterola LDL se je pri bolnikih, ki so prejeli rosuvastatin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, zmanjšala za 45 % ( $p < 0,001$ ).

V *post-hoc* analizi podskupine oseb z velikim tveganjem z izhodiščno oceno tveganja po Framinghamski lestvici  $> 20$  % (1558 oseb) so ugotovili značilno zmanjšanje pogostnosti kombiniranega opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka, možganske kapi in miokardnega infarkta ( $p = 0,028$ ), pri osebah, zdravljenih z rosuvastatinom, v primerjavi s placebom. Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostnosti dogodkov na 1000 bolnikov-let je znašalo 8,8. Celokupna umrljivost je bila pri tej skupini z velikim tveganjem nespremenjena ( $p = 0,193$ ). V *post-hoc* analizi podskupine oseb z velikim tveganjem (skupno 9302 osebi) z izhodiščno oceno tveganja  $\geq 5$  % po SCORE (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so pri zdravljenju z rosuvastatinom opazili značilno zmanjšanje pogostnosti kombiniranega opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti zaradi kardiovaskularnega dogodka, možganske kapi in miokardnega infarkta, v primerjavi s placebom ( $p = 0,0003$ ). Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostnosti dogodkov na 1000 bolnikov-let je znašalo 5,1. Celokupna umrljivost je bila pri tej skupini z velikim tveganjem nespremenjena ( $p = 0,076$ ).

V študiji JUPITER je 6,6 % bolnikov, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prenehalo uporabljati proučevano zdravilo zaradi neželenega dogodka. Najpogostejši neželeni dogodki, ki so privedli do prenehanja 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 pojavljali pogosteje ali enako pogosto kot pri placebo, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

#### Pediatrična populacija

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

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

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

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

Rosuvastatin so proučevali tudi v 2-letni odprti študiji s titriranjem do cilja pri 198 otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 let do 17 let (88 moškega spola in 110 ženskega spola, stopnja po Tannerju < II–V). Začetni odmerek je bil za vse bolnike 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Bolnikom, starim od 6 let do 9 let (n = 64), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starim od 10 let do 17 let (n = 134), 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: od 6 let do < 10 let -43 % (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl), od 10 let do < 14 let -45 % (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) in od 14 let do < 18 let -35 % (izhodišče: 241 mg/dl, 24. mesec: 153 mg/dl).

Rosuvastatin v odmerkih 5 mg, 10 mg in 20 mg je dosegel tudi statistično značilne povprečne spremembe naslednjih sekundarnih spremenljivk lipidov in lipoproteinov v primerjavi z izhodiščem: holesterol HDL, skupni holesterol, holesterol ne-HDL, razmerje holesterol LDL/holesterol HDL, razmerje skupni holesterol/holesterol HDL, razmerje trigliceridi/holesterol HDL, razmerje holesterol ne-HDL/holesterol HDL, ApoB ter razmerje ApoB/ApoA-1. Vse te spremembe so bile v smeri izboljšanih odzivov lipidov in so se ohranile v obdobju 2 let.

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

Rosuvastatin so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični, navzkrižni študiji z odmerkom 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pri 14 otrocih in mladostnikih (starih od 6 let do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je obsegala aktivno 4-tedensko uvajalno obdobje z dieto, v katerem so bolniki prejeli 10 mg rosuvastatina, navzkrižno obdobje, ki je vključevalo 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg rosuvastatina in 6-tedensko obdobje zdravljenja s placebom (to je lahko nastopilo pred zdravljenjem z rosuvastatinom ali po njem), ter 12-tedensko vzdrževalno obdobje, v katerem so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina. Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo prejeli ezetimib ali so se zdravili z aferezo, so nadaljevali z zdravljenjem do konca študije.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom opazili statistično značilno ( $p = 0,005$ ) zmanjšanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l). Opazili so statistično značilno zmanjšanje skupnega 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 opazili tudi zmanjšanje trigliceridov in naslednjih razmerij: holesterol LDL/holesterol HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL in ApoB/ApoA-1. Zmanjšanje holesterola LDL, do katerega je prišlo po 6-tedenskem zdravljenju z 20 mg rosuvastatina, ki je sledilo 6-tedenskemu zdravljenju s placebom, se je ohranilo v obdobju 12 tednov neprekinjenega zdravljenja.

Po titriranju je po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 40 mg rosuvastatina pri enem bolniku prišlo do nadaljnjega zmanjšanja holesterola LDL (za 8,0 %), skupnega holesterola (za 6,7 %) in holesterola ne-HDL (za 7,4 %).



Med podaljšano odprto fazo zdravljenja do 90 tednov se je pri 9 bolnikih, ki so prejeli 20 mg rosuvastatina, zmanjšanje holesterola LDL ohranilo v obsegu od -12,1 % do -21,3 %.

Pri 7 otrocih in mladostnikih (starih od 8 let do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo iz odprte študije z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja, ki jih je bilo mogoče oceniti (glejte zgoraj), je bil odstotek zmanjšanja holesterola LDL (21,0 %), skupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) glede na izhodiščne vrednosti po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina skladen z zmanjšanjem, ki so ga opazili v prej omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Največje koncentracije rosuvastatina v plazmi nastopijo približno 5 ur po peroralni uporabi. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10 %). Študije presnove *in vitro* s človeškimi celicami jeter kažejo, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Glavni sodelujoči izoenzim je bil CYP2C9, v manjši meri pa so sodelovali tudi 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna ugotovljena presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa velja za klinično neaktivnega. Rosuvastatin sam je odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviranja reduktaze HMG-CoA v obtoku.

### Izločanje

Z blatom se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina (absorbirana in neabsorbirana učinkovina), preostanek pa se izloči z urinom. Približno 5 % se ga nespremenjenega izloči z urinom. Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečanjem odmerka ne podaljša. Geometrična sredina plazemskega očistka je okoli 50 litrov na uro (koeficient variacije 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

### Linearnost/nelinearnost

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

### Posebne skupine bolnikov

**Starost in spol:** Starost in spol nista imela klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Kaže, da je izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo podobna ali nižja kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte »Pediatrična populacija« spodaj).

**Rasa:** Farmakokinetične študije kažejo, da je srednja vrednost AUC in  $C_{max}$  pri osebah azijskega rodu (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih in Korejcih) približno 2-krat večja kot pri belcih; pri osebah azijsko-indijskega rodu prihaja do 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in  $C_{max}$ . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetiki med belci in črnici.

**Zmanjšano delovanje ledvic:** V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare ledvic, blaga do zmerno huda bolezen ledvic ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro ( $CrCl < 30$  ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina 3-krat večja, plazemska koncentracija N-desmetilnega presnovka pa 9-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

**Zmanjšano delovanje jeter:** V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare jeter, niso ugotovili povečane izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Vendar pa je bila pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, sistemska izpostavljenost najmanj 2-krat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni.

**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, vendar se za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, priporoča nižji dnevni odmerek zdravila Ropuido.

**Pediatrična populacija:** Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 let do 17 let ali od 6 let 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 z vidika odmerka in časa.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Specifičnih testov za učinke na hERG niso ovrednotili. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili naslednji: v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov so histopatološke spremembe v jetrih, ki so verjetno nastale zaradi farmakološkega delovanja rosuvastatina, opazili pri miših in podganah ter v manjši meri z učinki na žolčnik pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so pri večjih odmerkih opazili testikularno toksičnost pri opicah in psih. Vpliv na razmnoževanje so opazili pri podganah, in sicer v obliki manjše velikosti legla, manjše telesne mase ob kotitvi ter krajšega preživetja mladičev pri odmerkih, toksičnih za samico, pri čemer so sistemske izpostavljenosti večkratno presegle raven terapevtske izpostavljenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:  
mikrokristalna celuloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid  
krospovidon  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
triacetin  
rumeni železov oksid (E172) (samo pri jakosti 5 mg)  
rdeči železov oksid (E172) (pri jakostih 10 mg, 20 mg in 40 mg)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz aluminija.  
Na voljo so škatle z 28 in s 30 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

ALKALOID-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče  
Slovenija  
tel.: +386 (0)1 300 42 90  
faks: +386 (0)1 300 42 91  
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/19/02542/001-008

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

Datum prve odobritve: 6. 2. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 12. 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 2. 2024