

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Celmantin 5 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatinata.
Celmantin 10 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatinata.
Celmantin 20 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatinata.
Celmantin 40 mg filmsko obložene tablete: ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina v obliki kalcijevega rosuvastatinata.

Pomožne snovi 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

Celmantin 5 mg filmsko obložene tablete: rumena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "ROS" nad "5" na eni strani in brez oznak na drugi strani, s premerom 7 mm.
Celmantin 10 mg filmsko obložene tablete: rožnata, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "ROS" nad "10" na eni strani in brez oznak na drugi strani, s premerom 7 mm.
Celmantin 20 mg filmsko obložene tablete: rožnata, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "ROS" nad "20" na eni strani in brez oznak na drugi strani, s premerom 9 mm.
Celmantin 40 mg filmsko obložene tablete: rožnata, ovalna, bikonveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako "ROS" na eni strani in "40" na drugi strani, velikosti 6,8 x 11,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let in več, s primarno hiperholesterolemijo (tip IIa vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tip IIb) kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni zadovoljiv.

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let in več, s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek dieti in drugim ukrepom za zniževanje ravni lipidov (npr. LDL afereza) ali če ti načini zdravljenja niso primerni.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje vrednosti holesterola, s katero mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje mora biti določeno individualno v skladu s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom nanj, ob upoštevanju veljavnih smernic.

Odmerjanje

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočeni dnevni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno, tako pri bolnikih, ki prvič jemljejo statine, kot bolnikih, ki so se pred tem že zdravili z drugim zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. Pri izbiri začetnega odmerka je potrebno upoštevati raven holesterola posameznega bolnika, stopnjo tveganja za razvoj srčno-žilnih bolezni v prihodnosti ter možne neželene učinke (glejte spodaj). Če je potrebno, 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 40 mg odmerkov v primerjavi z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8), končna titracija največjega odmerka 40 mg pride v poštev le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo pri visokem tveganju za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo), ki z uporabo odmerka 20 mg ne dosežejo cilja zdravljenja. Te bolnike je potrebno rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri uvajanju odmerka 40 mg je priporočljiv nadzor specialista.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

Pediatrična populacija

Otroke mora zdraviti specialist.

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

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

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

Priporočen začetni odmerek je 5 do 10 mg enkrat na dan in je odvisen od starosti, telesne mase in predhodnega jemanja statina. Prilagajanje odmerka na največji dnevni odmerek 20 mg enkrat na dan

mora biti izvedeno glede na individualni odziv in prenašanje zdravila pediatričnih bolnikov, z upoštevanjem priporočil za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za zniževanje holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušnje s kakršnim koli drugačnim odmerkom od 20 mg so pri tej populaciji omejene.

40 mg filmsko obložene tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 6 let

Varnosti in učinkovitosti uporabe rosuvastatina pri otrocih, mlajših od 6 let, niso proučevali, zato uporaba zdravila Celmantin ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 let.

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi. Za bolnike z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek <60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro je kontraindiciran odmerek 40 mg. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je jemanje zdravila Celmantin kontraindicirano za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri bolnikih z oceno 7 ali manj po Child-Pughovi lestvici sistemska izpostavljenost rosuvastatinu ni bila povečana. Pri bolnikih z oceno 8 ali 9 po Child-Pughovi lestvici pa so opazili povečano sistemska izpostavljenost (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je zato smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Zdravilo Celmantin je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Pri Azijcih so opazili povečano sistemska izpostavljenost (glejte poglavje 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočen 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, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Celmantin.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

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

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

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za pojav miopatije (vključno z rhabdomiolizo) je povečano, če se zdravilo Celmantin jemlje sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina zaradi medsebojnega delovanja s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in nekateri zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če je le mogoče, je potrebno razmišljati o alternativnih zdravilih, in če je potrebno, razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Celmantin. V situacijah, kjer je sočasna uporaba teh zdravil neizogibna, je potrebno skrbno preučiti koristi in tveganje sočasnega zdravljenja in ustrezno prilagoditi odmerke zdravila Celmantin (glejte poglavje 4.5).

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Celmantin je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnjanim vztrajnim povečanjem vrednosti serumskih transaminaz in kakršnim koli povečanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (*upper limit of normal* – ULN).
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina <30 ml/min).
- pri bolnikih z miopatijo.
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).
- pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin.
- med nosečnostjo in dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo primerne kontracepcije.

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

- zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina < 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- dedne mišične bolezni 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 plazemska koncentracija zdravila zviša,
- bolniki azijskega rodu,
- sočasno jemanje fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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 Celmantin nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

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

Učinki na ledvice

Proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna, je bila opažena pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40 mg; v večini primerov je bila prehodna ali intermitentna. 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 40-miligramski odmerek zdravila, je smiselno ocenjevanje delovanja ledvic.

Učinki na skeletne mišice

O učinkih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji in v redkih primerih rabdomiolizi, so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z vsemi odmerki rosuvastatina, še zlasti pa pri uporabi odmerkov, večjih od 20 mg. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje

4.5), zato je pri kombiniranem zdravljenju potrebna previdnost.

Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA reduktaze je število poročil o rabdomiolizi, povezani z jemanjem rosuvastatina v obdobju trženja, večje pri odmerku 40 mg.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je interpretacija rezultatov težavna. Če je izhodiščna vrednost CK pomembno zvišana (>5x ULN), je treba test za potrditev rezultatov v 5 do 7 dneh ponoviti. Če ponovitveni test potrdi izhodiščno vrednost CK >5x ULN, se ne sme začeti z zdravljenjem.

Pred zdravljenjem

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

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- dedne mišične bolezni v osebni ali družinski anamnezi,
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, pri katerih se lahko plazemska koncentracija zdravila zviša (glejte poglavje 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja glede na možno tveganje, bolnike pa je priporočljivo klinično spremljati. Če je izhodiščna raven CK bistveno povečana (>5xULN), se z zdravljenjem ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabeledosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri teh bolnikih je treba izmeriti raven CK. Zdravljenje je treba prekiniti, če je raven CK izrazito povečana (>5xULN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven $\leq 5x$ ULN). Če simptomi minejo in se raven CK vrne na normalno vrednost, je treba pretehtati, ali je za bolnika smiselna ponovna uvedba zdravila Celmantin oziroma drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in ob natančnem spremljanju zdravljenja. Rutinsko spremljanje ravni CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Med zdravljenjem s statini, vključno z rosuvastatinom, so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Za IMNM sta klinično značilni proksimalna mišična oslabeledost in zvišana raven CK v serumu, ki vztrajata kljub prenehanju zdravljenja s statini.

V kliničnih preizkušanjih se pri manjšem številu bolnikov, ki so sočasno prejeli rosuvastatin in druga zdravila, učinki na skeletne mišice niso povečali. Povečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA sočasno s fibrati, vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaz in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija rosuvastatina in gemfibrozila ni priporočljiva. Skrbno je treba pretehtati razmerje med koristjo kombinirane uporabe rosuvastatina in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo ravni lipidov ter morebitnim tveganjem take kombinacije. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavje 4.5 in 4.8).

Rosuvastatina se ne sme dajati sočasno s fusidno kislino v oblikah za sistemsko zdravljenje ali v času 7 dni od prenehanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti,

bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Celmantin in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Celmantin ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročila odpoved ledvic kot posledico rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

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

Učinki na jetra

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi zdravilo Celmantin uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki prekomerno uživajo alkoholne pijače in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

Priporočeno je, da se pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku opravijo testi delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Celmantin je treba prekiniti oziroma odmerek zmanjšati, če vrednosti serumskih transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih neželenih učinkih na jetra (ki se nanašajo predvsem na zvišane vrednosti jetrne transaminaze) v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg.

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

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je izpostavljenost bolnikov azijskega rodu večja od izpostavljenosti belopolnih bolnikov (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci proteaz

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

Laktozna intoleranca

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami intolerance za galaktozo, obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Simptomi, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil zvišajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za nastanek sladkorne bolezni v prihodnosti, povzročijo stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. To tveganje je vseeno manjše v primerjavi z zmanjšanjem tveganja za žilne bolezni pri

jemanju statinov in zato ni razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje za hiperglikemijo (s koncentracijo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/L, ITM >30 kg/m², povišano ravnjo trigliceridov, hipertenzijo) je potrebno klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER so poročali o povečani pojavnosti sladkorne bolezni za 2,8 % pri jemanju rosuvastatina in 2,3 % pri bolnikih, ki so jemali placebo, predvsem pri bolnikih, ki so imeli koncentracijo glukoze na tešče 5,6 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 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 preizkušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin kinaze >10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opažali pogosteje kot v kliničnih preizkušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

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 in zdravil, ki zavirajo 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 rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba ni vplivala na plazemske koncentracije ciklosporina.

Zaviralci proteaz: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, lahko sočasno jemanje zaviralcev proteaz močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte preglednico 1). Na primer, v farmakokinetični študiji je bila sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombinacije dveh zaviralcev proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem AUC in sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka zdravila Celmantin, 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 bili AUC in C_{max} rosuvastatina dvakrat večji (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih interakcij s fenofibratom, lahko pa se pojavijo farmakodinamične interakcije. Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila, fenofibrata in drugih fibratov v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo lipidov (≥ 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije, najverjetneje zato, ker ta zdravila lahko tudi sama povzročajo miopatijo. Uporaba odmerka 40 mg je pri sočasni uporabi fibratov kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje z odmerki 5 mg.

Ezetimib: Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri bolnikih s hiperholesterolemijo (preglednica 1). Kljub temu farmakodinamične interakcije, v smislu neželenih učinkov, med rosuvastatinom in ezetimibom ne moremo izključiti

(glejte poglavje 4.4).

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

Eritromicin: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je AUC rosuvastatina zmanjšala za 20 % in C_{max} za 30 %. Interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450: Rezultati študij *in vitro* in *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 and CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

Tikagrelor: Tikagrelor lahko povzroči ledvično insuficienco in lahko poslabša izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čimer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. V nekaterih primerih je sočasna uporaba tikagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK in rabdomiolizo. Med sočasno uporabo tikagrelorja in rosuvastatina je priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic in raven CPK.

Medsebojna delovanja, ki zahtevajo 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 zdravila Celmantin prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, začnite 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, ki je dosežena, če je rosuvastatin uporabljen brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20 mg odmerek zdravila Celmantin z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek zdravila Celmantin s kombinacijo ritonavir/atazanavir (3,1-kratno povečanje).

Če opazimo, da zdravilo povzroči manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina, začetnega odmerka ni potrebno zmanjšati, vseeno pa je potrebna previdnost, če odmerek rosuvastatina povečamo na več kot 20 mg.

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

2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina		
<i>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</i>	<i>Odmerna shema rosuvastatina</i>	<i>Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*</i>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg – 100 mg – 100 mg) + voksilaprevir (100 mg) enkrat na dan 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratno ↑
Ciklosporin od 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 ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑

1x/dan, 11 dni		
Glekaprevir 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 ↑
Klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2- kratno ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9- kratno ↑

Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina

<i>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</i>	<i>Odmerna shema rosuvastatina</i>	<i>Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*</i>
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 ↑

Zmajšanje vrednosti AUC rosuvastatina

<i>Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem</i>	<i>Odmerna shema rosuvastatina</i>	<i>Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*</i>
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 "↑", 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 imeli klinično pomembnega učinka 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; silimarin 140 mg, odmerjanje 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA se lahko na začetku

zdravljenja ali ob povečanju odmerka rosuvastatina pri bolnikih, ki sočasno jemljejo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), poveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Ob prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom ali zmanjšanju njegovega odmerka pa se vrednost INR lahko zmanjša. V teh situacijah je zaželeno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje: Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa 34 %. Zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri izbiri odmerka peroralnega kontraceptiva. O sočasnem jemanju rosuvastatina in nadomestnega hormonskega zdravljenja ni podatkov o farmakokinetiki, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Kljub temu je bila ta kombinacija v kliničnih preizkušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

Druga zdravila:

Digoksin: Na osnovi podatkov specifičnih raziskav o interakcijah ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z digoksinom.

Fusidna kislina: Študij medsebojnega delovanja rosuvastatina in fusidne kisline niso izvedli. Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko ali farmakokinetiko 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 sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija:

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Celmantin je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastajajo pri biosintezi holesterola, ključne za razvoj ploda, je nevarnost morebitnih škodljivih posledic zaviranja reduktaze HMG-CoA večja od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Dojenje

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

Plodnost

Iz raziskav na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu rosuvastatina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Na podlagi njegovih farmakodinamičnih lastnosti pa je malo verjetno, da bi rosuvastatin vplival na to sposobnost. Med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji je treba upoštevati, da se lahko med zdravljenjem pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, opaženi med jemanjem rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih so morali zdravljenje z rosuvastatinom zaradi neželenih učinkov predčasno zaključiti pri manj kot 4 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušnjah po prihodu zdravila na trg. Spodaj navedeni neželeni učinki so razdeljeni glede na pogostnost pojavljanja in po organskih sistemih (OS).

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene v skladu 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 2: Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih raziskav in v obdobju trženja

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			Trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			Preobčutljivostne reakcije vključno z angioedemom		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	Sladkorna bolezen ¹				
<i>Psihiatrične motnje</i>					Depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	Glavobol, omotica			Polinevropatija, izguba spomina	Periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami), miastenija gravis
<i>Očesne bolezni</i>					Očesna miastenija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					Kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	Zaprte, slabost, bolečine v trebuhu		Pankreatitis		Driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			Zvišane vrednosti jetrnih transaminaz	Zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		Srbenje, izpuščaji, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>	<i>Zelo redki</i>	<i>Neznana pogostnost</i>
					simptomi (sindrom DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Mialgija		Miopatija (vključno z miozitisom) Rabdomioliza Lupusu podoben sindrom Pretrganje mišic	Artralgija	Poškodbe kit, včasih tudi zapleteno pretrganje kit, imunske posredovane 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 Pogostnost je odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, ITM >30 kg/m ² , povišana raven trigliceridov, anamneza hipertenzije).					

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

Učinki na ledvice: Pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, se je pojavila proteinurija, ki je bila v glavnem tubulna in so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri manj kot 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in približno pri 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg odmerke. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. Pri večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali spontano izginila med nadaljevanjem terapije. Po ponovnem pregledu podatkov kliničnih študij in izkušenj med trženjem niso odkrili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom. Podatki iz kliničnih preizkušanj kažejo, da je pogostnost majhna.

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

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili od velikosti odmerka odvisno zvišanje ravni kreatin kinaze; v večini primerov blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven kreatin kinaze zviša (na več kot petkratno zgornjo mejo normalne vrednosti), je treba zdravljenje prekiniti (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 povišanje ravni transaminaz. V večini primerov je bilo blago, nesimptomatsko in prehodno.

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje v spolnosti,
- posamični 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 zvišanju ravni jetrnih transaminaz) je večje pri 40 mg odmerku.

Pediatrična populacija: V 52-tedenskem kliničnem preizkušanju so zvišanje kreatin kinaze nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opazali 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. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in raven kreatin kinaze. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov; enokomponentna zdravila; zaviralci reduktaze HMG-CoA. ATC oznaka: C10A A07.

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, tarčni 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

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Znižuje tudi 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). Prav tako znižuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

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

<i>Odmerek</i>	<i>N</i>	<i>holesterol LDL</i>	<i>Skupni holesterol</i>	<i>holesterol HDL</i>	<i>TG</i>	<i>holesterol ne-HDL</i>	<i>ApoB</i>	<i>ApoA-I</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 in 90 % največjega učinka je doseženo po dveh tednih. Največji učinek običajno dosežemo po 4 tednih zdravljenja, nato pa tak tudi ostane.

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 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 smernic *European Atherosclerosis Society* (EAS; 1998); okoli 80 % bolnikov, ki so jemali 10 mg zdravila, je po EAS doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (< 3 mmol/l).

V veliki študiji je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, prejelo 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 LDL-holesterol znižal za 53 %. 33 % bolnikov je doseglo, raven LDL-holesterola po smernicah EAS (< 3 mmol/l).

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 20 - 40 mg odmerki rosuvastatina. V celotni populaciji se je povprečna vrednost holesterola LDL zmanjšala za 22 %.

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

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (METEOR), je 984 bolnikov, starih med 45 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 (določeno z merjenjem debeline intime in medije karotidne arterije (CIMT – *Carotid Intima Media Thickness*) dve leti po naključnem razporedu prejelo ali 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo. Rosuvastatin je pomembno 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 povezave med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za pojav srčno-žilnih dogodkov zaenkrat niso ugotovili. Populacija, preučevana v študiji METEOR, ima majhno tveganje za koronarno srčno

bolezen in ne predstavlja ciljne populacije za uporabo 40 mg rosuvastatina. 40 mg odmerki se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo ob visokem srčno-žilnem 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 ateroskleroznih srčno-žilnih dogodkov pri 17.802 moških (≥ 50 let) in ženskah (≥ 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 v povprečju udeležence spremljali 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 zabeležili pomembno zmanjšanje pogostnosti opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, možganske kapi ali 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 ≥ 5 % po SCORE (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so pri zdravljenju z rosuvastatinom opazili pomembno zmanjšanje pogostnosti opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, možganske kapi ali miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) v primerjavi s placebom. Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostnosti dogodkov na 1000 bolnikov-let je znašalo 5,1. Celokupna umrljivost je bila v tej skupini z velikim tveganjem nespremenjena ($p = 0,076$).

V študiji JUPITER se je raziskovano zdravilo zaradi pojava neželenih učinkov nehalo uporabljati pri 6,6 % bolnikih, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih so udeleženci študije prenehali jemati zdravilo, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali pogosteje ali enako pogosto kot pri placebu, 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 dečkov in 79 deklet), ki ji je sledila 40-tedenska odprta faza s titriranjem odmerka rosuvastatina ($n=173$, 96 dečkov in 77 deklet), so bolniki v starosti 10 do 17 let (s stopnjo od II do V po Tannerju, dekleta vsaj 1 leto po menarhi) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo dobivali 5, 10 ali 20 mg rosuvastatina ali placeba na dan, 12 tednov po tem pa so vsi dobivali rosuvastatin vsak dan 40 tednov. Ob vključitvi v študijo je bilo približno 30 % bolnikov starih od 10 do 13 let, porazdelitev po stopnjah po Tannerju pa je bila: približno 17 % II. stopnja, približno 18 % III., približno 40 % IV. in približno 25 % V.

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

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

Po 52 tednih zdravljenja v študiji niso odkrili nobenih učinkov na rast, telesno maso ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4). To preskušanje ($n = 176$) ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov 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, starim od 6 do 9 let (n = 64), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starim od 10 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: 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, trigliceridi, ne-HDL-holesterol, LDL-holesterol/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, ne-HDL-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 proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji z 20 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom, ki je vključevala 14 otrok in mladostnikov (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je vključevala aktivno 4-tedensko uvajalno prehransko fazo med katero so bili bolniki zdravljeni z 10 mg rosuvastatinom, navzkrižno fazo, ki je bila sestavljena iz 6-tedenskega obdobja zdravljenja z 20 mg rosuvastatinom, pred ali po kateri je sledilo 6-tedensko obdobje zdravljenja s placebom ter 12-tedensko vzdrževalno fazo med katero so bili vsi bolniki zdravljeni z 20 mg rosuvastatinom. Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo jemali ezetimib ali so bili na terapiji z aferezo, so nadaljevali z zdravljenjem skozi celotno študijo.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi s placebom so opazili statistično značilno ($p = 0,005$) zmanjšanje vrednosti holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l). Opaženo je bilo statistično značilno zmanjšanje vrednosti skupnega holesterola (20,1 %, $p = 0,003$), holesterola neHDL (22,9 %, $p = 0,003$) in ApoB (17,1 %, $p = 0,024$). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi s placebom so se zmanjšale tudi vrednosti trigliceridov, holesterola LDL/holesterola HDL, skupnega holesterola/holesterola HDL, holesterola neHDL/holesterola HDL in ApoB/ApoA-1. Zmanjšanje vrednosti holesterola LDL po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina in po 6 tednih zdravljenja s placebom je bilo vzdrževano v 12 tednih neprekinjenega zdravljenja. Pri enem bolniku je po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 40 mg po titriranju odmerka prišlo do nadaljnega 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 ocenjenih otrocih in mladostnikih (starih od 8 do 17 let) iz odprte študije z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (glejte zgoraj) je bilo odstotno zmanjšanje holesterola LDL (21,0 %), skupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) od izhodišča po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina skladno z opaženim v prej omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Celmantin 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

Absorbcija

Največja koncentracija rosuvastatina v plazmi je dosežena približno 5 ur po peroralni uporabi. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno porazdeli v jetrih, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina se veže na plazemske beljakovine, pretežno na albumin.

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je majhna (povprečno 10 %). V *in vitro* študijah presnove na človeških jetrnih celicah so ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. CYP2C9 je bil glavni izoencim, ki je sodeloval, drugi manj pomembni pa so bili 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 je klinično neaktiven. Rosuvastatin je odgovoren za več kot 90 % aktivnosti v krvi krožečega zaviralca reduktaze HMG-CoA.

Izločanje

Približno 90 % odmerka rosuvastatina se izloči nespremenjenega v blato (vsebuje absorbirano in neabsorbirano učinkovino), preostanek pa se izloči v urin. Približno 5 % se ga izloči nespremenjenega v urin. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se pri večjih odmerkih ne podaljša. Geometrijski srednji plazemski očistek je približno 50 litrov/uro (koeficient variacije je 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 preko jeter.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje sorazmerno z velikostjo odmerka. 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. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna tisti pri odraslih prostovoljcih (glejte "Pediatrična populacija" spodaj).

Rasa: Farmakokinetične študije so pokazale povprečno dvakrat večji vrednosti AUC in C_{max} pri osebah azijskega rodu (Japonci, Kitajci, Filipinci, Vietnamci in Korejci) v primerjavi z belci. Indijci pa so imeli 1,3-krat večje vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik med bolniki bele in črne rase.

Zmanjšano delovanje ledvic: V študiji bolnikov z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerno huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija trikrat večja, koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat 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 jetrne okvare, pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, niso ugotovili povečane izpostavljenosti rosuvastatinu. Pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pughovi lestvici, je bila sistemska izpostavljenost najmanj dvakrat večja kot pri tistih z nižjo oceno po tej lestvici. Ni pa izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Genetski polimorfizmi: Odstranjevanje zaviralcev 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 zdravila Celmantin.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifični testi učinkov na hERG niso bili ovrednoteni. 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 pri psih (z učinki na žolčniku), 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 reproduktivne toksične učinke z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (PH-101)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
krospovidon (vrsta A)
mikrokristalna celuloza (PH-102)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
triacetin (E1518)

Rumeni železov oksid (E172) – samo pri 5 mg tabletah

Rdeči železov oksid (E172) – samo pri 10 mg, 20 mg in 40 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz OPA-Al-PVC/Al.

Velikosti pakiranj: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 filmsko obloženih tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Ciper

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

H/18/02506/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 14.11.2018

Datum zadnjega podaljšanja: 14.11.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.11.2023