

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5 mg tableta vsebuje 32,15 mg laktoze monohidrat.  
 Ena 10 mg tableta vsebuje 64,30 mg laktoze monohidrat.  
 Ena 20 mg tableta vsebuje 128,60 mg laktoze monohidrat.  
 Ena 40 mg tableta vsebuje 257,21 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg tablete:

Bele, okrogle, 5,5 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "ST 1" na eni strani.

10 mg tablete:

Roza, okrogle, 7 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "ST 2" na eni strani.

20 mg tablete:

Roza, okrogle, 9 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "ST 3" na eni strani.

40 mg tablete:

Roza, ovalne, 16 mm x 8 mm, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "ST 4" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Zdravljenje hiperholesterolemije

Zdravilo Rosuvastatin Actavis je indicirano 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 dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni bil zadovoljiv.

Zdravilo Rosuvastatin Actavis je indicirano za homozigotno družinsko hiperholesterolemijo kot dodatek dieti in drugim ukrepom za znižanje ravni lipidov (npr. LDL afereza) ali če takšni ukrepi niso primerni.

## **Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov**

Zdravilo Rosuvastatin Actavis je indicirano za 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**

### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja morate bolniku predpisati standardno dieto za znižanje holesterola, ki jo mora nadaljevati med zdravljenjem. Odmerjanje mora biti določeno individualno v skladu s ciljem zdravljenja in bolnikovem odzivu nanj, ob upoštevanju veljavnih smernic.

### **Zdravljenje hiperholesterolemije**

Priporočen začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat na dan, tako za bolnike, ki se še niso zdravili s statini kot 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 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 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 potrebno rutinsko 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 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)

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

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

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

Izkušnje pri otrocih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo so omejene na majhno število otrok, starih od 8 do 17 let.

40 mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

#### Otroci, mlajši od 6 let

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

### **Uporaba pri starejših**

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

### **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 Rosuvastatin Actavis 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 Rosuvastatin Actavis je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

### **Rasa**

Pri Azijcih so opazili povečano sistemska izpostavljenost (glejte poglavja 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 rosuvastatina.

### **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 zdravila**

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča, če je rosuvastatin uporabljen sočasno z določenimi zdravili, ki lahko zvišajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (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 le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih; če je treba, pride v poštev začasna prekinitev zdravljenja z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Zdravilo Rosuvastatin Actavis se lahko jemlje ob kateremkoli času dneva, s hrano ali brez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Rosuvastatin je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, tudi nepojasnenim vztrajnim zvišanjem serumskih transaminaz in zvišanju ravni serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN).
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min).
- pri bolnikih z miopatijo.
- pri bolnikih, ki sočasno 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:

- zmerena ledvična okvara (kreatininski očistek < 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
- sočasno jemanje fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Učinki na ledvice

Proteinurija, ki so jo odkrili s 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 se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih okvarah v uporabi v obdobju trženja je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo odmerek 40 mg, je smiselno ocenjevanje delovanja ledvic.

##### Učinki na skeletne mišice

O učinkih na skeletne mišice, npr. o 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 reduktaze HMG-CoA so poročila o pojavu rabdomiolize v povezavi z jemanjem rosuvastatina v obdobju trženja pogostejša pri odmerku 40 mg.

##### *Merjenje kreatin kinaze*

Kreatin kinaze (CK) ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje rezultatov težavno. Če je raven kreatin-kinaze (CK) pomembno zvišana (> 5x ZMN), je treba meritev čez 5 do 7 dni ponoviti za potrditev rezultatov. Če ponovljena meritev potrdi raven CK > 5x ZMN, zdravljenja ne smete začeti.

##### *Pred zdravljenjem*

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

- ledvična okvara
- hipotiroidizem
- dedna mišična obolenja v osebni ali družinski anamnezi
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti
- zloraba alkohola
- starost nad 70 let
- stanja, pri katerih se lahko poveča raven zdravila v plazmi (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2)
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi o razmerju med tveganostjo zdravljenja in njegovo koristnostjo. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Pri močno povečani izhodiščni ravni CK (> 5 x ZMN) se zdravljenja ne sme začeti.

### *Med zdravljenjem*

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri teh bolnikih je treba izmeriti raven CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je raven CK izrazito povečana ( $> 5x$  ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je raven  $\leq 5x$  ZMN). Če simptomi minejo in se raven CK vrne na normalno vrednost, je treba presoditi o ponovni uvedbi rosuvastatina ali 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 rosuvastinom, so se pojavili redki primeri imunsko poposredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM – *immune-mediated necrotising myopathy*). IMNM je klinično izražena kot šibkost proksimalnih mišic in povišan nivo keratin-kinaze v serumu, kar ostane kljub prenehju zdravljenja s statini.

V kliničnih raziskavah pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, niso opazili povečanih učinkov na skeletne mišice. Vendar pa so o povečani pojavnosti miozitisa in miopatije 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 ali makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje sočasno z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA. Zato kombinacija rosuvastatina in gemfibrozila ni priporočljiva. Koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov zaradi sočasnega jemanja rosuvastatina in fibratov ali niacina ter možno tveganje take kombinacije je treba skrbno pretehtati. Sočasno jemanje odmerka 40 mg in fibratov je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki z akutnim resnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo ledvično odpoved kot posledico rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večji kirurški poseg, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovane konvulzije).

### Učinki na jetra

Rosuvastatin je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA 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 trikratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba rosuvastatin ukiniti ali zmanjšati odmerek. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrnih transaminaz) v 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 rosuvastatinom zdraviti osnovno bolezen.

### Rasa

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

### Zaviralci proteaz

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

### Laktozna intoleranca

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

### Fusidna kislina

Rosuvastatina se ne sme uporabljati sočasno z oblikami fusidne kisline 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. Pri bolnikih, ki so prejeli fusidno kislino v kombinaciji s statini, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo šibkost mišic, bolečine v mišicah ali občutljivost mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino (npr. za zdravljenje hudih okužb), se potreba po sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### Intersticijska pljučna bolezen

Pri uporabi statinov so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti ob dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Značilnosti tega pojava lahko vključujejo dispneo, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je potrebno 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 lahko povzročijo hiperglikemijo, ki zahteva enako formalno obravnavo kot sladkorna bolezen. To tveganje je vseeno manjše v primerjavi z zmanjšanjem tveganja žilnega obolenja 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/m<sup>2</sup>, povišano ravnjo trigliceridov, hipertenzijo) je treba spremljati klinično in biokemijsko 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 katerih koncentracija glukoze na tešče je bila 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 preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli rosuvastatin 52 tednov, so zvišanje kreatin-kinaze > 10-kratno ULN in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

## **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 transporterja OATP1B1 in iztočnega transporterja BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina 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 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.

**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 antagonist 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.

**Ezetimib:** Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2 kratnem 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).

**Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov:** Med sočasno uporabo rosuvastatina in gemfibrozila sta bili  $C_{max}$  in AUC 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, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo lipidov ( $\geq 1$  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.

**Zaviralci proteaz:** Čeprav natančen mehanizem interakcije 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<sub>(0-24)</sub> 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 rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

**Antacid:** Pri sočasnem doziranju 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.

**Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ):** Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Zvišanje ravni v plazmi je treba upoštevati pri izbiri odmerka peroralnega kontraceptiva. O sočasnem jemanju rosuvastatina in NHZ 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:** Na osnovi podatkov specifičnih raziskav o interakcijah ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z digoksinom.

**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 pni pričakovati. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

**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 rosuvastatina 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 presegla izpostavljenost, kakršna je dosežena, če je rosuvastatin uporabljen brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20-mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

**Fusidna kislina:** Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem te interakcije (farmakodinamičen ali farmakokinetičen ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statina, so poročali o pojavu rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri). Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino potrebno, se mora zdravljenje z rosuvastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Glejte tudi poglavje 4.4.

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

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
Ciklosporin od 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratna ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, posamičen odmerek	3,1-kratna ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratna ↑
Gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, posamičen odmerek	1,9-kratna ↑
Eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 dni	10 mg, posamičen odmerek	1,6-kratna ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratna ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, posamičen odmerek	1,4-kratna ↑
Dronedaron 400 mg 2x/dan	Ni na voljo	1,4-kratna ↑
Itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, posamičen odmerek	1,4-kratna ↑**
Ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg 1x/dan, 14 dni	1,2-kratna ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 8 dni	10 mg, posamičen odmerek	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silimarin 140 mg 3x/dan, 5 dni	10 mg, posamičen odmerek	↔
Fenofibrat 67 mg 3x/dan, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg 1x/dan, 7 dni	20 mg, posamičen odmerek	↔
Ketokonazol 200 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, posamičen odmerek	↔
Flukonazol 200 mg 1x/dan, 11 dni	80 mg, posamičen odmerek	↔
Eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, posamičen odmerek	28 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, posamičen odmerek	47 % ↓

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

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.		
Povečanje je označeno kot "↑", brez spremembe kot "↔" in zmanjšanje kot "↓".		
**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanje z različnimi odmerki rosuvastatina; preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje		
1x/dan = enkrat na dan, 2x/dan = dvakrat na dan, 3x/dan = trikrat na dan, 4x/dan = štirikrat na dan		

**Pediatrična populacija:**Študije interakcij so bile narejene samo pri odraslih. Obseg interakcij v pediatrični populaciji ni znan.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Rosuvastatin je kontraindiciran 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 nevarnost morebitnih škodljivih posledic zaviranja reduktaze HMG-CoA večja od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz raziskav na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, mora zdravljenje nemudoma prekiniti.

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

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu rosuvastatina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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 preizkušnjah 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  $< 1/1000$ );

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**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			trombocitopenija		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivostne reakcije vključno z angioedemom		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sladkorna bolezen <sup>1</sup>				
<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica			polinevropatija, izguba spomina	Periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, slabost, bolečina v trebuhu		pankreatitis		driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišane vrednosti jetrnih transaminaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		srbenje, izpuščaj, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza	artralgija	Imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija, poškodbe kit, včasih tudi zapleteno pretrganje kit
<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 faktorjev tveganja (koncentracija glukoze na tešče $\geq 5.6$ mmol/L, ITM $> 30\text{kg/m}^2$ , povišana raven trigliceridov, anemneza hipertenzije)					

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

**Vpliv 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 testnimi lističi. Sprememba beljakovin v seču iz nič ali v sledeh na ++ ali več je bila med zdravljenjem opažena pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli odmerka 10 mg in 20 mg in pri približno 3 % pri bolnikov zdravljenih z odmerkom 40 mg. Manjše povečanje s stopnje 0 ali v sledeh na + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali odmerek 20 mg. Pri večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali spontano izginila med nadaljevanjem terapije. Pri 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 preskušanj 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 CK; v večini primerov blago, nesimptomatsko in prehodno. Če se raven CK zviša (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), je treba zdravljenje 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. 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 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 zgornjo mejo normalnih vrednosti in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opažali pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.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 CK. 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 koda: 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 povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter povečuje koncentracijo 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 zmanjšuje 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)**

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

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja 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 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 45–70 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 prejemale ali 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo. Rosuvastatin je pomembno upočasnilo napredovanje 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 odmerek 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 ( $\geq 50$  let) in ženskah ( $\geq 60$  let). Udeležence študije so naključno razporedili v skupino, ki je prejemale placebo ( $n=8901$ ) ali skupino, ki je prejemale rosuvastatin v odmerku 20 mg enkrat na dan ( $n = 8901$ ) in v povprečju udeležence sledili 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je pri bolnikih, ki so prejemale rosuvastatin, v primerjavi s skupino, ki je prejemale 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 pogostosti 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 pogostosti 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 pomembno zmanjšanje pogostosti opazovanega dogodka, sestavljenega iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, možganske kapi ali miokardnega infarkta ( $p = 0,0003$ ) v primerjavi s placebom. Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostosti 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 je 6,6% bolnikov, ki so prejemale rosuvastatin, in 6,2 % bolnikov, ki so prejemale placebo, zaradi katerega od neželenih učinkov prenehalo uporabljati preučevano zdravilo. 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 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

dečkov in 79 deklet), ki ji je sledila 40-tednska 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 potem pa so vsi dobivali rosuvastatin vsak dan 40 tednov. Ob vključitvi v študijo je bilo približno 30 % bolnikov starih od 10 do 13 let, porazdelitev po stopnjah po Tannerju pa je bila: približno 17 % II. stopnja, približno 18 % III., približno 40 % IV. in približno 25 % V.

Holesterol LDL se je 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 polavje 4.4). Ta 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-olesterol, trigliceridi, ne-HDL-olesterol, LDL-olesterol/HDL-olesterol, trigliceridi/HDL-olesterol, trigliceridi/HDL-olesterol, ne-HDL-olesterol/HDL-olesterol, 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).

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija

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

### Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno privzame v jetra, ki so primarno mesto sinteze holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volume 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 rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. CYP2C9 je bil glavni izoencim, ki je sodeloval, drugi manj pomembni pa so 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

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 maldostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna tisti pri odraslih prostovoljcih (glejte "Pediatrska 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 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 rosuvastatina.

**Pediatrska populacija:** Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatrskih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pediatrskih bolnikov podobna ali



manjša kot izpostavljenost odraslih bolnikov. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmerke 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 (E460)  
krospovidon tipa A  
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
laktoza monohidrat  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
laktoza monohidrat  
makrogol 3350  
triacetin  
karmin (E120) (10 mg, 20 mg in 40 mg tablete)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PVDC-Al: 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98 in 100 tablet  
HDPE vsebnik za tablete, ki vsebuje absorbent kisika: 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

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

H/12/01374/001-036

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

Datum prve odobritve: 21. 05. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 02. 2016