

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Belorostin 5 mg/100 mg trde kapsule
Belorostin 10 mg/100 mg trde kapsule
Belorostin 20 mg/100 mg trde kapsule

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 mg/100 mg: ena trda kapsula vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 100 mg acetilsalicilne kisline
10 mg/100 mg: ena trda kapsula vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 100 mg acetilsalicilne kisline
20 mg/100 mg: ena trda kapsula vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina) in 100 mg acetilsalicilne kisline

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 5 mg/100 mg trda kapsula vsebuje 25,92 mg laktoze monohidrata, glejte poglavje 4.4.
Ena 10 mg/100 mg trda kapsula vsebuje 51,84 mg laktoze monohidrata, glejte poglavje 4.4.
Ena 20 mg/100 mg trda kapsula vsebuje 103,68 mg laktoze (v obliki monohidrata), glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

5 mg/100 mg: trde želatinaste kapsule velikosti 2 z belim, neprozornim telesom kapsule in s temno zelenim, neprozornim pokrovčkom kapsule. Ena kapsula vsebuje eno belo do skoraj belo, bikonveksno, ovalno, neobloženo tableto acetilsalicilne kisline in eno filmsko obloženo, rjavo, bikonveksno, okroglo tableto rosuvastatina 5 mg.

10 mg/100 mg: trde želatinaste kapsule velikosti 1 z belim, neprozornim telesom kapsule z natisnjeno črno oznako "ASA 100", ter s svetlo zelenim neprozornim pokrovčkom kapsule s črnim prepisom "RSV 10". Ena kapsula vsebuje eno belo do skoraj belo, bikonveksno, ovalno, neobloženo tableto acetilsalicilne kisline in eno filmsko obloženo, rjavo, bikonveksno, okroglo tableto rosuvastatina 10 mg.

20 mg/100 mg: trde želatinaste kapsule velikosti 0 z belim, neprozornim telesom kapsule z natisnjeno črno oznako "ASA 100", ter z zelenim neprozornim pokrovčkom kapsule s črnim prepisom "RSV 20". Ena kapsula vsebuje eno belo do skoraj belo, bikonveksno, ovalno, neobloženo tableto acetilsalicilne kisline in dve filmsko obloženi, rjavi, bikonveksni, okrogli tableti rosuvastatina 10 mg.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Belorostin je indicirano za sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov, kot nadomestno

zdravljenje pri odraslih bolnikih, ki so ustrezno nadzorovani s posameznimi učinkovinami, ki jih dajemo sočasno v enakovrednih terapevtskih odmerkih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Priporočen odmerek zdravila Belorostin je ena kapsula na dan.

Odmerek fiksne kombinacije ni primeren za začetno zdravljenje.

Pred prehodom na zdravilo Belorostin je treba bolnike nadzorovati pri stabilnih odmerkih posameznih učinkovin, ki se jemljejo sočasno. Odmerek zdravila Belorostin mora temeljiti na odmerkih posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je zaradi katerega koli vzroka (npr. na novo diagnosticirana bolezen, sprememba bolnikovega stanja ali zaradi interakcije z zdravili) potrebna sprememba v odmerjanju za katero koli učinkovino fiksne kombinacije, je treba ponovno uporabiti posamezne učinkovine, da bi določili odmerjanje.

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je jemanje zdravila Belorostin kontraindicirano za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je jemanje zdravila Belorostin kontraindicirano za vse odmerke

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 sistemske izpostavljenosti (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 Belorostin je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Pri osebah azijskega porekla so opazili povečano sistemske izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2)

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.

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za pojav miopatije (vključno z rhabdomiolizo) je povečano, če se rosuvastatin 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 drugih zdravilih, in če je potrebno, razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z rosuvastationom. V primerih, kjer je sočasna uporaba teh zdravil z rosuvastatinom neizogibna, je potrebno skrbno preučiti koristi in tveganje sočasnega zdravljenja in ustrezno prilagoditi odmerke rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

Višji odmerki acetilsalicilne kisline zmanjšujejo učinek rosuvastatina zato se je treba dodatnim odmerkom acetilsalicilne kisline izogibati (glejte poglavje 4.5)

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kombinacije rosuvastatin/acetilsalicilna kislina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba kombinacije rosuvastatin/acetilsalicilna kislina pri bolnikih, mlajših od 18 let ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Belorostin je mogoče vzeti kadar koli čez dan s hrano. Kapsule je treba pogoltniti z veliko tekočine in se jih ne sme žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Povezane z rosuvastationom:

- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnenim 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 hudi ledvični okvari (očistek kreatinina <30 ml/min),
- pri miopatiji,
- pri sočasnem zdravljenju s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo primerne kontracepcije,
- pri preobčutljivosti na rosuvastatin.

Povezane z acetilsalicilno kislino:

- pri preobčutljivosti na acetilsalicilno kislino. Pri preobčutljivosti na nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID); pri bolnikih z astmo, rinitisom in nosnimi polipi; pri bolnikih z že obstoječo mastocitozo pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči hude preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem).
- pri aktivni peptični razjedi ali ponavljajoči se peptični razjedi v anamnezi in/ali želodčnih/črevesnih krvavitvah ali drugih vrst krvavitvah, npr. možganske krvavitve;
- pri hemoragični diatezi, motnjah v strjevanju krvi, kot sta hemofilija in trombocitopenija,
- pri hudi jetrni ali ledvični okvari,
- pri hudem nekompenziranem srčnem popuščanju,
- pri bolnikih, ki jemljejo metotreksat v odmerkih 15 mg/teden ali več (glejte poglavje 4.5),
- zadnje tri mesece nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Povezane z zdravilom Belorostin:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Belorostin vsebuje sojino olje

Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljate tega zdravila.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Rosuvastatin

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.

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.

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 ponovljeni test potrdi izhodiščno vrednost CK $>5x$ ULN, se ne sme začeti z zdravljenjem.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba zdravilo Belorostin previdno predpisovati bolnikom s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo/rabdomiolizo zaradi rosuvastatina. 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 ($>5x$ ULN), 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 zdravnika. Pri teh bolnikih je treba izmeriti raven CK. Zdravljenje je treba prekiniti, če je raven CK izrazito povečana ($>5x$ ULN) 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 rosuvastatina 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/acetilsalicilna kislina in gemfibrozila ni priporočljiva. Skrbno je treba pretehtati razmerje med koristjo sočasne uporabe zdravila Belorostin in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo ravni lipidov ter morebitnim tveganjem take kombinacije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zdravila Belorostin 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 sistemsko 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 Belorostin in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

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

Učinki na jetra

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

Priporočeno je, da se pred začetkom zdravljenja z rosuvastatinom in tri mesece po njegovem začetku opravijo testi delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Belorostin je treba prekiniti oziroma odmerek rosuvastatina zmanjšati, če vrednosti serumskih transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti.

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

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je izpostavljenost bolnikov azijskega rodu večja od izpostavljenosti bolnikov kavkazijskega porekla (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).

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 tako 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 opazili pogosteje kot v kliničnih preizkušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Acetilsalicilna kislina (ASA)

Sočasno zdravljenje z antikoagulantami (derivati kumarina, heparin) ni priporočljivo in se ga je treba na splošno izogibati. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti je potrebno pogosto spremljanje mednarodno umerjenega razmerja (INR), bolnike pa je treba pozorno opazovati zaradi znakov krvavitve še posebej v gastrointestinalnem traktu.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi na druge analgetike/protivnetna zdravila/antirevmatike in druge alergene kavk (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z že obstoječimi alergijami (npr. z reakcijami na koži, pruritusom, urtikarijo), astmo, senenim nahodom, oteklo nosno sluznico (nosnimi polipi) ali kroničnimi boleznimi dihal je tudi potreben skrben zdravniški nadzor.

Pri bolnikih z razjedami prebavil v anamnezi in/ali krvavitve v prebavilih se morajo uporabi ASA izogibati (kar lahko povzroči draženje želodčne sluznice in krvavitev).

Pri bolnikih z jetrno insuficienco je potrebna previdnost (ker se ASA presnavlja predvsem v jetrih, glejte poglavje 5.2)

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali bolnikih z motnjami v srčno-žilnem obtoku (npr. bolezni ledvičnih žil, kongestivna okvara srca, zmanjšan intravaskularni volumen, večji kirurški posegi, sepsa ali večje krvavitve), ker acetilsalicilna kislina lahko dodatno poveča tveganje za okvaro ledvic ali akutno odpoved ledvic

Sočasna uporaba te učinkovine z urikozuricnimi zdravili, kot so benzbromaron, probenecid, sulfinpirazon, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5)

V primeru zelo hude menstrualne krvavitve je treba ASA uporabiti previdno.

Zaželeno je, da prenehate uporabljati ASA pred operativnim posegom (vključno z izdrtjem zoba) zaradi nevarnosti podaljšanega časa krvavenja ali poslabšanja krvavitve. Dolžino prekinitve zdravljenja je treba določiti za vsak primer posebej, običajno pa naj bi bila en teden.

Obstaja možna povezava med ASA in Reyevim sindromom, kadar jo dajemo otrokom. Reyejev sindrom je zelo redka bolezen, ki prizadene možgane in jetra, in je lahko smrtna. Zdravilo Belorostin se ne sme dajati otrokom ali mladostnikom z vročinsko boleznijo, razen kadar ga zdravnik posebej predpiše, in samo če drugi ukrepi niso učinkoviti (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih s hudim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze lahko acetilsalicilna kislina povzroči hemolizo ali hemolitično anemijo. Dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za hemolizo, so visoki odmerki, povišana telesna temperatura ali akutne okužbe.

Alkohol lahko poveča tveganje za gastrointestinalne poškodbe, če se ga jemlje skupaj z ASA. Bolnikom je treba svetovati glede tveganj za gastrointestinalne poškodbe in krvavitve med jemanjem rosuvastatina in ASA z alkoholom, zlasti če je uživanje alkohola kronično ali v veliki količini.

Laktoza

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano z rosuvastatinom

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 rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Med sočasno uporabo rosuvastatina in gemfibrozila sta 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) niacina (nikotinska kislina), se poveča tveganje za pojav miopatije, najverjetneje zato, ker ta zdravila lahko tudi sama povzročajo miopatijo.

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 zdravilom Belorostin 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.

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

Preglednica 1 Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; v padajočem zaporedju velikosti) iz objavljenih kliničnih preizkušanj		
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-kratno ↑
Regorafenib 160 mg 1x/dan 14 dni	5 mg, enkraten odmerek	3,8-kratno ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan 8 dni	10 mg, enkraten odmerek	3,1-kratno ↑
Velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkraten odmerek	2,7-kratno ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan/ dasabuvir 400 mg 2x/dan 14 dni	5 mg, enkraten odmerek	2,6-kratno ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan 11 dni	10 mg, enkraten odmerek	2,3-kratno ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan 7 dni	5 mg 1x/dan 7 dni	2,2-kratno ↑
Simeprevir 150 mg 1x/dan 7 dni	10 mg, enkraten odmerek	2,8-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 ↑
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 ↑
Itraconazol 200 mg 1x/dan 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
Ezetimib 10 mg 1x/dan 14 dni	10 mg, 1x/dan 14 dni	1,2-kratno ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Silimarín 140 mg 3x/dan 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
Fenofibrat 67 mg 3x/dan 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Rifampin 450 mg 1x/dan 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
Ketokonazol 200 mg 2x/dan 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Flukonazol 200 mg 1x/dan 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
Eritromicin 500 mg 4x/dan 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20 % ↓
Baikalin 50 mg 3x/dan 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓
*Podatki, navedeni kot x-kratno povečanje, pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki, navedeni kot % spremembe, pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam. Povečanje je označeno kot "↑", brez spremembe kot "↔", zmanjšanje kot "↓".		
**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina; preglednica prikazuje samo najpomembnejše razmerje 1x/dan = enkrat na dan; 2x/dan = dvakrat na dan; 3x/dan = trikrat na dan; 4x/dan = štirikrat na dan		

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: 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). Ob prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom ali zmanjšanju njegovega odmerka pa se vrednost INR lahko zmanjša. V teh situacijah je zaželeno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/ hormonsko nadomestno 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.

Povezano z acetilsalicilno kislino

Uporaba več zaviralcev agregacije trombocitov, tj. ASA, NSAID, tiklopidin, klopidogrel, tirofiban, eptifibatid, poveča tveganje za krvavitev, prav tako njihova kombinacija s heparinom in njegovimi derivati (hirudin, fondaparinuks), peroralnimi antikoagulanti in trombolitiki. Pri bolnikih, ki bodo prejeli trombolitično zdravljenje, je treba redno spremljati klinične in biološke parametre hemostaze.

Kontraindicirane kombinacije

Metotreksat (v odmerkih > 15 mg/teden): kombinacija učinkovin metotreksata in ASA poveča hematološko toksičnost metotreksata zaradi zmanjšanega ledvičnega očistka metotreksata, ki ga povzroči acetilsalicilna kislina. Zato je sočasna uporaba metotreksata z zdravilom Belorostin kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nepriporočljive kombinacije

Urikozurična zdravila (benzbromaron, probenecid in sulfpirazon): zmanjšan učinek izločanja sečne kisline zaradi kompetitivnega delovanja v ledvičnih tubulih.

Zato sočasna uporaba zdravila Belorostin z urikozuričnimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina: povečano tveganje za neželene učinke zaradi izpodrivanja iz vezave s plazemskimi beljakovinami zaradi salicilatov.

Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za pojav krvavitev iz prebavil zaradi sinergističnega učinka.

Digoksin: povečana koncentracija v plazmi.

Antidiabetiki: povečano tveganje za hipoglikemični učinek.

Kombinacije, za katere je potrebna previdnost pri uporabi

Diuretiki: tveganje za akutno ledvično odpoved zaradi zmanjšane glomerulne filtracije, ki nastane zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah. Priporoča se hidriranje bolnika in spremljanje delovanja ledvic ob začetku zdravljenja. Zmanjšanje učinka lahko povzročijo antagonisti aldosteronskih receptorjev (spironolakton in kalijev kanrenoat) ali diuretiki Henlejeve zanke (npr. furosemid).

Sistemski glukokortikoidi: sočasna uporaba steroidov (razen s hidrokortizonom, ki se uporablja za nadomestno zdravljenje pri Addisonovi bolezni): povečano tveganje za neželene učinke na prebavila.

Metotreksat v odmerkih manjših od 15 mg/teden: kombinacija učinkovin metotreksata in ASA lahko poveča hematološko toksičnost metotreksata, saj acetilsalicilna kislina zmanjša ledvični očistek metotreksata. V prvih tednih sočasnega zdravljenja je zato treba spremljati krvno sliko v tedenskih intervalih. V primeru okvare ledvic, tudi samo blage, in pri starejših bolnikih je treba nadzor okrepiti.

Heparin v odmerkih za zdravljenje ali pri starejših: kadar se ASA sočasno jemlje s heparinom v odmerkih za zdravljenje ali pri starejših obstaja povečano tveganje za krvavitve.

V primeru sočasnega jemanja obeh zdravil je treba natančno spremljati INR, aktiviran parcialni tromboplastinski čas (aPTT) in/ali čas krvavitve.

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Drugi antikoagulanti (derivati kumarina, heparin v preventivnem odmerku),

drugi zaviralci agregacije trombocitov in drugi trombolitiki: povečano tveganje za krvavitve.

nesteroidna protivnetna zdravila: povečano tveganje za krvavitve in poškodbe sluznice prebavil ter povečanje podaljšane časa krvavitve.

Antacidi: antacidi lahko povečajo ledvično izločanje ASA z alkalizacijo urina.

Alkohol: dodaten negativen vpliv na sluznico prebavil in podaljšan čas krvavitve.

Eksperimentalni podatki kažejo, da ibuprofen zavira učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, če sta zdravila uporabljani sočasno. Toda zaradi omejitev teh podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo niso mogoči trdni sklepi v zvezi z redno uporabo ibuprofena. Klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten (glejte poglavje 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Belorostin je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3)

Nosečnost

Rosuvastatin

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. Študije na živalih dajejo omejene podatke o vplivu rosuvastatina na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti.

Acetilsalicilna kislina

Varnost acetilsalicilne kisline v času nosečnosti ni bila dokazana. Zaviranje sinteze prostaglandina lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali embriofetalni razvoj. Podatki iz epidemioloških raziskav kažejo na povečano tveganje za pojav splava, srčnih malformacij in gastroshize pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandina v zgodnji nosečnosti.

Dosedanje izkušnje z uporabo ASA pri nosečnicah v odmerkih med 50 in 150 mg na dan v drugem in tretjem trimesečju ne kažejo znakov tokolize, povečane nagnjenosti h krvavitvam ali prezgodnjega zaprtja ductus arteriosusa.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih acetilsalicilne kisline opazili vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Med jemanjem zdravila Belorostin je dojenje kontraindicirano.

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

Majhne količine acetilsalicilne kisline in njenih razpadnih produktov tudi prehajajo v materino mleko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Belorostin ima blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

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.

Acetilsalicilna kislina nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so razvrščeni na podlagi organskih sistemov. V vsakem organskem sistemu so pogostnosti opredeljene kot:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		rosuvastatin	acetilsalicilna kislina
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	krvavitve, kot so krvavitev iz nosu, krvavitve iz dlesni, ekhimoza ali krvavitev v urogenitalnem traktu z možnim podaljšanjem časa strjevanja (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti
	intrakranialna krvavitev, kri v urinu	-	občasni
	močne krvavitve, kot je možganska krvavitev, zlasti pri bolnikih z nekompenziranim visokim krvnim tlakom in/ali sočasnim zdravljenjem z antikoagulanti, ki so lahko v posameznih primerih smrtno nevarne	-	redki
	trombocitopenija	redki	-
	hemoliza in hemolitična anemija pri bolnikih s hudim pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze	-	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije kože, dihal, prebavil in kardiovaskularnega sistema, zlasti pri bolnikih z astmo. Možni simptomi so: znižani krvni tlak, napadi zadihanosti, rinitis, zamašitev nosu, anafilaktični šok ali Quincejev edem.	-	redki
	preobčutljivostne reakcije vključno z angioedemom	redki	-
	hipoglikemija	-	zelo redki

Presnovne in prehranske motnje	zmanjšano izločanje sečne kisline, kar povzroči napade protina pri občutljivih bolnikih	-	zelo redki
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen ¹	pogosti	-
Psihiatrične motnje	depresija	neznana	-
	stanje zmedenosti	-	redki
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	pogosti	redki
	okvarjen sluh	-	redki
	polinevropatija, izguba spomina	zelo redki	-
	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami)	neznana	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj, dispneja	neznana	-
Bolezni prebavil	zgaga	-	pogosti
	bruhanje	-	pogosti
	bolečine v trebuhu	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	manjša izguba krvi iz prebavil (mikrokrvavitev)	-	pogosti
	zaprtje	pogosti	-
	pankreatitis	redki	-
	driska	neznana	pogosti
	razjede v prebavilih, ki lahko v zelo redkih primerih povzročijo perforacije	-	občasni
	krvavitve v prebavilih. Po dolgotrajni uporabi 100 mg acetilsalicilne kisline lahko pride do anemije zaradi pomanjkanja železa, ki je posledica prikrite izgube krvi iz prebavil.	-	občasni
vnetje prebavil	-	občasni	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	zelo redki	-
	zlatenica	zelo redki	-
	zvišane vrednosti jetrnih transaminaz	redki	-
	povišane vrednosti jetrnih testov	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	kožne reakcije	-	občasni
	izpuščaj	občasni	-

	pruritus	občasni	-
	urtikarija	občasni	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	neznana	-
	multiformni eritem		zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	pogosti	-
	miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza, lupusu podoben sindrom, ruptura mišice	redki	-
	artralgija	zelo redki	-
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija	neznana	-
	poškodbe kit, včasih tudi zapleteno pretrganje kit	neznana	-
Bolezni sečil	okvarjeno delovanje ledvic in akutna odpoved ledvic	-	zelo redki
	hematurija	zelo redki	
Motnje reprodukcije in dojk	ginekomastija	zelo redki	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-
	edem	neznana	-

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, ITM >30 kg/m², povišana raven trigliceridov, anamneza hipertenzije).

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

Opis izbranih neželenih učinkov

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 preskušanj in podatkovv obdobju trženja zdravila do danes 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 boleznj pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

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

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

Simptomi

Rosuvastatin

Do sedaj so bile izkušnje s prevelikim odmerjanjem rosuvastatina omejene.

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.

Acetilsalicilna kislina

Preveliko odmerjanje je malo verjetno zaradi nizke koncentracije ASA v zdravilu Belorostatin. Vendar pa je zastrupitev (naključno preveliko odmerjanje) pri zelo majhnih otrocih ali terapevtsko prevelikem odmerjanju pri starejših lahko naslednja: Zmerna zastrupitev, ki je povezana z: omotico, glavobolom, tinitusom, zmedenostjo in prebavne simptome (slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu).

S hudo zastrupitvijo se pojavijo hude motnje kislinsko-bazičnega ravnovesja. Začetna hiperventilacija povzroči respiratorno alkalozo. Pozneje se pojavi respiratorna acidoza zaradi zavrtja dihalnega centra. Dodatno se zaradi prisotnosti salicilata pojavi še metabolična acidoza. Glede na to, da otroke, dojenčke in malčke pogosto zdravimo šele v pozni fazi zastrupitve, bodo običajno že dosegli stopnjo acidoze.

Pojavijo se lahko tudi: hipertermija in znojenje, kar povzroči dehidracijo, nemir, krče, halucinacije in hipoglikemijo. Depresija živčnega sistema lahko povzroči komo, kardiovaskularni kolaps in zastoj dihanja.

Smrtni odmerek ASA je 25-30 gramov. Koncentracije salicilata v plazmi nad 300 mg/l (1,67 mmol/l) kažejo na zastrupitev.

Ukrepi

Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba zdravljenje z zdravilom Belorostin prekiniti in zagotoviti podporno in simptomatsko zdravljenje.

Če bolnik zaužije toksičen odmerek, je nujen sprejem v bolnišnico. Pri zmerni zastrupitvi lahko poskusimo sprožiti bruhanje; če to ne uspe, je indicirano izpiranje želodca. Kasneje se bolniku da aktivno oglje (adsorbent) in natrijev sulfat (odvajalo). Sledi naalkaljenje urina (250 mmol NaHCO₃ v 3 urah) ob spremljanju pH vrednosti urina. Hemodializa je najprimernejše zdravljenje za hudo zastrupitev.

Treba je spremljati delovanje jeter in raven kreatininskega očistka

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci reduktaze HMG-CoA, druge kombinacije
ATC oznaka: C10BX05

Rosuvastatin

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.

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. Prav tako znižuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

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.

Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina ireverzibilno zavira agregacijo trombocitov. Ta učinek na trombocite je zaradi acetilacije ciklooksigenaze. Ta ireverzibilno zavira sintezo tromboksana A₂ (spodbuja agregacijo trombocitov in prostaglandina, ki povzroča vazokonstrikcijo) v trombocitih. Ta učinek je trajen in običajno traja celo 8-dnevno življenjsko dobo trombocitov.

Paradoksalno je, da acetilsalicilna kislina zavira tudi sintezo prostaciklina (agregacija trombocitov, ki zavira prostaglandin, vendar z vazodilatatornimi učinki) v endotelnih celicah krvnih žil. Ta učinek je začasen.

Takoj, ko se acetilsalicilna kislina izloči iz krvi, jedrne endotelne celice ponovno sintetizirajo prostaciklin. Posledično enkrat, nizek dnevni odmerek acetilsalicilne kisline (<100 mg/dan) povzroči inhibicijo tromboksana A₂ v trombocitih, ne da bi to bistveno vplivalo na sintezo prostaciklina.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila se je odpovedala obveznosti predložitve rezultatov raziskav z zdravilom Belorostin pri vseh podskupinah pediatrične populacije v odobreni indikaciji (glejte poglavje 4.2 za

informacije o uporabo pri pediatrični populaciji).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija, porazdelitev

Rosuvastatin

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

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.

Acetilsalicilna kislina

Po peroralni uporabi se ASA hitro absorbira v proksimalnem delu tankega črevesja. Najvišja plazemska koncentracija je dosežena po 0,5-2 urah. Vendar pa se velik del odmerka hidrolizira v želodčni steni med absorpcijo.

Absorpcija ASA je po peroralni uporabi na splošno hitra in popolna. Hrana zmanjšuje hitrost absorpcije acetilsalicilne kisline, ne pa tudi obsega.

Prostornina porazdelitve ASA je približno 0,20 l / kg telesne mase. Prvi produkt pretvorbe, ki nastane iz ASA, je protivnetna učinkovita salicilna kislina, ki se v 90% veže na plazemske beljakovine, predvsem albumin.

Salicilna kislina se počasi razprši v sinovijo in sinovialno tekočino. Prodira skozi posteljico in prehaja v materino mleko.

Biotransformacija, izločanje

Rosuvastatin

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.

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. Geometrični 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.

Acetilsalicilna kislina

ASA se s hidrolizo primarno pretvori v salicilno kislino. Razpolovna doba ASA je kratka, približno 15-20 minut.

Salicilna kislina se nato pretvori v glicina in konjugate glukuronske kisline ter v sledovih v gentizinsko

kislino. Pri višjih terapevtskih odmerkih je sposobnost konverzije salicilne kisline že presežena, farmakokinetika pa nelinearna. To povzroči podaljšanje navideznega razpolovnega časa izločanja salicilne kisline z nekaj ur na približno 24 ur. Izločanje poteka predvsem skozi ledvice.

Tubularna resorpcija salicilne kisline je odvisna od pH. Z alkalizacijo urina se delež nespremenjene salicilne kisline v izločanju poveča od pribl. 10% do približno 80%.

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 pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna tisti pri odraslih prostovoljcih

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 kavkazijske in črne rase.

okvara 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.

okvara 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rosuvastatin

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.

Acetilsalicilna kislina

Predklinični profil acetilsalicilne kisline je dobro dokumentiran. V študijah na živalih, salicilati, razen poškodb ledvic, niso povzročali drugih poškodb organov. Acetilsalicilna kislina je bila glede možnega mutagenega in karcinogenega delovanja obširno raziskana. Ustrezni dokazi o mutagenem ali karcinogenem delovanju niso bili ugotovljeni.

Poročali so, da so imeli salicilati teratogeni učinek na več živalskih vrst (kot so srčna in skeletna malformacija, gastrohiza). Opisani so bili oslabljen implantacija, embrionalni in fetotoksični učinki ter oslabljen sposobnost učenja pri potomcih, ki so bili izpostavljeni med nosečnostjo.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Filmsko obložena tableta z rosuvastatinom:

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
težki magnezijev oksid
krospovidon (tipa A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinil alkohol
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
lecitin (soja)
rdeči železov oksid (E172)
ksantanski gumi
črni železov oksid (E172)

Tableta z acetilsalicilno kislino:

mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
stearinska kislina

ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)

Črnilo:

šelak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amoniaka

črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz poliamid-aluminij-PVC (laminat) in aluminijaste prekrivne folije: 28, 30, 56, 60, 90, 100 kapsul v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo Pharmaceuticals and Cosmetics Inc., Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Hrvaška

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

H/20/02735/001-018

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 16. 9. 2020

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.3.2021