

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Rosuvastatin Krka 5 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Krka 10 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Krka 15 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Krka 20 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Krka 30 mg filmsko obložene tablete
Rosuvastatin Krka 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Rosuvastatin Krka 5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Rosuvastatin Krka 10 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Rosuvastatin Krka 15 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Rosuvastatin Krka 20 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Rosuvastatin Krka 30 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Rosuvastatin Krka 40 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatina).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Rosuvastatin Krka 5 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 41,9 mg laktoze.
Rosuvastatin Krka 10 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 41,9 mg laktoze.
Rosuvastatin Krka 15 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,9 mg laktoze.
Rosuvastatin Krka 20 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 83,8 mg laktoze.
Rosuvastatin Krka 30 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 125,7 mg laktoze.
Rosuvastatin Krka 40 mg: ena filmsko obložena tableta vsebuje 167,6 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rosuvastatin Krka 5 mg: bele, okrogle (premer je 7 mm), rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in oznako 5 na eni strani.

Rosuvastatin Krka 10 mg: bele, okrogle (premer je 7,5 mm), rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in oznako 10 na eni strani.

Rosuvastatin Krka 15 mg: bele, okrogle (premer je 9 mm), rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in oznako 15 na eni strani.

Rosuvastatin Krka 20 mg: bele, okrogle (premer je 10 mm), filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi.

Rosuvastatin Krka 30 mg: bele, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule z zarezo na obeh straneh (velike so 15 mm x 8 mm). Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

Rosuvastatin Krka 40 mg: bele, bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule (velike so 16 mm x 8,5 mm).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb) - kot dodatek k dieti, kadar je odziv nanjo in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) neustrezen.

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

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje ravni holesterola, ki jo mora med zdravljenjem nadaljevati. Odmerjanje je individualno. Odmerjanje naj bo prilagojeno posameznemu bolniku, skladno s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom na zdravilo ter veljavnimi smernicami.

Zdravilo Rosuvastatin Krka lahko bolniki jemljejo ob katerikoli uri dneva, neodvisno od obroka.

Morda ni na voljo vseh jakosti tablet Rosuvastatin Krka.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočeno začetno odmerjanje je 5 mg ali 10 mg enkrat na dan in je enako za bolnike, ki se še niso zdravili s statinom, in bolnike, ki so prej jemali katerega od drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Pri izbiri začetnega odmerka je treba pri bolniku upoštevati raven holesterola in stopnjo srčno-žilnega tveganja v prihodnosti ter morebitno tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek se lahko po potrebi zveča na naslednjo stopnjo po štirih tednih zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8), je prilagajanje odmerka do 30 mg ali do največjega odmerka 40 mg upravičeno le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo) pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen. Te bolnike je potrebno rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4).

Pri uvajanju odmerkov po 30 mg ali 40 mg je priporočljiv nadzor specialista.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Pediatrična populacija

Otroke mora zdraviti specialist.

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

Heterozigotna družinska hiperholesterolemija

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

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

Prilagajanje odmerkov pri pediatričnih bolnikih poteka skladno 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 ravni holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

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

Priporočen začetni odmerek je od 5 mg do 10 mg enkrat na dan, glede na starost, telesno maso in predhodno uporabo statinov. Pri pediatričnih bolnikih mora biti povečevanje odmerka do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan usklajeno s posameznikovim odzivom in prenašanjem zdravila, v skladu s priporočili za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je treba otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za znižanje ravni holesterola, ki jo morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Pri tej populaciji so izkušnje z drugimi odmerki (razen z odmerkom 20 mg) omejene.

30 mg in 40 mg tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 6 let

Varnost in učinkovitost uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, nista raziskani, zato zdravila Rosuvastatin Krka ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let.

Uporaba pri starejših

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

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Priporočeni začetni odmerek za bolnike z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min) je 5 mg. Uporaba odmerkov po 30 mg in 40 mg je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic kontraindicirana. Pri bolnikih s

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hudo okvaro ledvic je uporaba zdravila Rosuvastatin Krka kontraindicirana ne glede na jakost odmerka (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter

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 je bila sistemska izpostavljenost povečana (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je zato treba presoditi, ali je potrebna ocena delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Z zdravljenjem bolnikov z oceno nad 9 po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Zdravilo Rosuvastatin Krka je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Priporočen začetni odmerek za bolnike azijskega porekla je 5 mg. Odmerka 30 mg in 40 mg sta pri teh bolnikih kontraindicirana.

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Rosuvastatin Krka.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočeni začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 5.2).

Odmerka po 30 mg in 40 mg sta pri nekaterih od teh bolnikov kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih transportnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) se poveča, če je zdravilo Rosuvastatin Krka uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi zaradi medsebojnih delovanj s temi transportnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, to vključuje kombinacije ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem, glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih in če je potrebno začasno prekiniti zdravljenje z rosuvastatinom. V okoliščinah, ko se sočasni uporabi teh zdravil z rosuvastatinom ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rosuvastatin Krka je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnenim dolgotrajnim povečanjem vrednosti serumskih transaminaz ali povečanjem vrednosti serumskih transaminaz nad trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN),
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in dojenjem in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske metode.

Uporaba odmerkov 30 mg in 40 mg je kontraindicirana pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo oziroma rhabdomiolizo. Ti dejavniki so:

PI_Text047791_1	- Updated:	Page 4 of 21
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- zmerna okvara ledvic (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min),
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- zloraba alkohola,
- stanja, pri katerih se lahko povečajo koncentracije zdravila v plazmi,
- bolniki azijskega porekla,
- sočasno jemanje fibratov.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vpliv na ledvice

Proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna, se je pojavila pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40 mg. Pri večini bolnikov je bila proteinurija prehodna ali se je pojavljala s presledki. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče bolezni ledvic (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih neželenih dogodkih na ledvice po prihodu zdravila na trg je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 30 mg ali 40 mg odmerke zdravila, je smiselno ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletne mišice

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo in v redkih primerih tudi rabdomiolizo, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih, 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 sočasnem zdravljenju potrebna previdnost. Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so poročila o pojavu rabdomiolize v povezavi z jemanjem rosuvastatina po prihodu zdravila na trg pogostejša pri odmerku po 40 mg.

Merjenje kreatin kinaze

Vrednosti kreatin kinaze (CK-*creatine kinase*) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali v prisotnosti drugih vzrokov za njeno povečanje, ki bi lahko vplivali na meritev. Pri močno povečani izhodiščni vrednosti CK (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) je treba test za potrditev izvida ponoviti v 5 do 7 dneh. Če je izhodiščna vrednost CK pri ponovni meritvi večja od petkratne zgornje meje normalnih vrednosti, se zdravljenja ne sme uvesti.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Rosuvastatin Krka prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pred zdravljenjem

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

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- stanja, pri katerih se lahko povečajo plazemske koncentracije rosuvastatina (glejte poglavje 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasno jemanje fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem zdravljenja in pričakovano koristjo zdravljenja. Priporočeno je klinično spremljanje bolnika. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze pomembno povečane (nad 5-kratno ZMN), se zdravljenja ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. V teh primerih je treba bolnikom izmeriti vrednosti CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je vrednost CK izrazito povečana (> 5 -kratna ZMN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave (četudi je vrednost CK ≤ 5 -kratna ZMN). Če simptomi minejo in se vrednost CK zmanjša na normalno vrednost, je treba presoditi o ponovnem uvajanju zdravila Rosuvastatin Krka ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA v najmanjših odmerkih in zdravljenje skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti CK pri nesimptomatskih bolnikih ni smiselno. Opisani so bili zelo redki primeri imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvišanje vrednosti serumske kreatin-kinaze, ki trajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih preskušanjih se pri manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili z rosuvastatinom in drugimi zdravili, učinki na skeletne mišice niso povečali. O pogostejšem miozitisu in miopatiji so poročali pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA hkrati s fibrati (npr. gemfibrozilom), ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaze ali makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo, če ga bolnik jemlje hkrati z nekaterimi zaviralci reduktaze HMG-CoA, zato kombinacija zdravila Rosuvastatin Krka in gemfibrozila ni priporočena. Koristi dodatnega spreminjanja ravni lipidov zaradi sočasnega jemanja zdravila Rosuvastatin Krka in fibratov ali niacina ter možno tveganost njihove uporabe je treba skrbno pretehtati. Sočasno jemanje odmerkov 30 mg in 40 mg rosuvastatina in fibratov je kontraindicirano (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rosuvastatina ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju statina in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Rosuvastatin Krka ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali pa bi lahko povzročilo razvoj odpovedi ledvic kot posledico rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, večja operacija, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

Vpliv na jetra

Zdravilo Rosuvastatin Krka je treba tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo prekomerne količine alkohola in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeno je, da se pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku opravijo testi za ugotavljanje delovanja jeter. Če so vrednosti serumskih transaminaz večje od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravilo Rosuvastatin Krka ukiniti ali zmanjšati odmerek. Število poročil o resnih neželenih dogodkih na jetra (predvsem o zvišanih vrednostih trasaminaz v jetrih) med uporabo po prihodu zdravila na trg je večje pri odmerku 40 mg.

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

Rasa

Farmakokinetične študije kažejo, da je izpostavljenost Azijcev večja od izpostavljenosti belcev (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci proteaze

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

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, so poročali o izjemnih primerih intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo stopnjo hiperglikemije, ki zahteva formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za žilne bolezni pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, zato to ne predstavlja razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila skupna pogostnost sladkorne bolezni v skupini, ki je prejela rosuvastatin, 2,8 %, v skupini, ki je prejela placebo, pa 2,3 %; sladkorna bolezen se je pojavila predvsem pri bolnikih z vrednostjo 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 znakov 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 CK nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opazili pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hudi kožni neželeni učinki

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

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

Zdravilo Rosuvastatin Krka vsebuje laktozo. 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

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci transportnih beljakovin

Rosuvastatin je substrat določenih transportnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh transportnih beljakovin, lahko poveča plazemsko koncentracijo rosuvastatina in poveča tveganje za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Ciklosporin

Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Rosuvastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba ne vpliva na plazemske koncentracije ciklosporina.

Zaviralci proteaz

Čeprav natančen mehanizem interakcije ni poznan lahko pri sočasnem jemanju zaviralcev proteaz in rosuvastatina pride do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte preglednico 1). Tako je bila npr. v farmakokinetični študiji sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema zaviralcema proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno trikratnim povečanjem AUC in približno sedemkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba rosuvastatina in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaz pride v poštev po skrbnem pretehtanju odmerka rosuvastatina, prilagoditve pa morajo temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in gemfibrozila sta se za dvakrat povečali C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4).

Podatki iz študij o medsebojnem delovanju kažejo, da pomembnejše farmakokinetične interakcije s fenofibratom ni pričakovati, možne pa so farmakodinamične interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati in odmerki niacina (nikotinske kisline), ki znižajo raven lipidov (1 g na dan ali več), pri sočasnem jemanju z zaviralci reduktaze HMG-CoA povečajo verjetnost pojava miopatije, kar je verjetno posledica tega, da povzročajo miopatijo tudi pri samostojnem jemanju. Odmerka po 30 mg in 40 mg sta za sočasno dajanje s fibratom kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki se morajo začeti zdraviti s 5 mg odmerkom.

Ezetimib

Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatin in 10 mg ezetimiba je pri bolnikih s hiperholesterolemijo

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

povzročila 1,2-kraten porast AUC rosuvastatina (preglednica 1). Vendar farmakodinamičnih interakcij v smislu neželenih učinkov med rosuvastatinom in ezetimibom ne mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Antacid

Pri sočasnem dajanju 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 bolniki vzeli antacid dve uri po jemanju zdravila Rosuvastatin Krka. Klinični pomen interakcije ni bil raziskan.

Eritromicin

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in eritromicina se je za 20 % zmanjšala AUC_{0-t} rosuvastatina in za 30 % njegova C_{max} . Interakcija je lahko posledica povečane črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450

V študijah *in vitro* in *in vivo* so ugotovili, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni.

Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi preglednico 1)

Če je treba rosuvastatin uporabiti z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi. Če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje, je treba začeti z odmerkom 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da ni verjetno, da bi pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu presegla izpostavljenost pri odmerku 40 mg rosuvastatina, uporabljenega brez zdravil z medsebojnim delovanjem, npr. 20-mg odmerek rosuvastatina z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek rosuvastatina s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Ticagrelor

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

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

Preglednica 1. Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; po padajoči velikosti) iz objavljenih kliničnih preizkušanj

Dvakratno ali več kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkratni odmerek	7,4-kratno ↑
ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑
darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratno ↑
regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1x/dan/dasubavir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg 1x/dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg polnilni odmerek, ki mu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑

Manj kot dvakratno povečanje AUC rosuvastatina

Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
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 ↑
itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratno ↑

Zmanjšanje AUC rosuvastatina

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

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

Povečanje je označeno kot "↑" in 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

Pri sočasnem dajanju naslednjih zdravil/kombinacij ni bilo klinično pomembnega učinka na AUC rosuvastatina: aleglitazar 0,3 mg 7 dni; fenofibrat 67 mg 3x/dan 7 dni; flukonazol 200 mg 1x/dan 11 dni; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan 8 dni; ketokonazol 200 mg 2x/dan 7 dni; rifampicin 450 mg 1x/dan 7 dni; silimarin 140 mg 3x/dan 5 dni.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Rosuvastatin Krka ali pri postopnem zvečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, zveča INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zmanjša, če prekinemo zdravljenje z zdravilom Rosuvastatin Krka ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primeru je zaželeno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje

Pri sočasnem jemanju rosuvastatina in peroralnega kontraceptiva se je AUC etinilestradiola povečala za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Zvišanje vrednosti v plazmi je treba upoštevati pri določanju odmerka peroralnega kontraceptiva. Farmakokinetičnih podatkov o sočasnem dajanju rosuvastatina in zdravil za nadomestno hormonsko zdravljenje ni, zato podobnega učinka ni mogoče izključiti. Ta kombinacija je bila v kliničnih preizkušanjih pogosta in so jo ženske dobro prenašale.

Druga zdravila

Digoksin:

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

Fusidna kislina:

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje z rosuvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Rosuvastatin Krka je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati ustrezno kontracepcijo.

Ker so holesterol in druge snovi, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za razvoj ploda, je nevarnost morebitnih škodljivih posledic zaviranja reduktaze HMG-CoA večja od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz študij na živalih je na voljo malo podatkov o toksičnih učinkih na plodnost (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

Dojenje

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v materino mleko doječe matere ni (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila:

PI_Text047791_1	- Updated:	Page 11 of 21
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neželeni dogodki, ki so se pojavili med uporabo rosuvastatina, so bili večinoma blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih je zaradi neželenih dogodkov zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov.

Seznam neželenih učinkov

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja trženja. Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih (SOC).

Neželeni učinki so glede na pogostost razdeljeni na: pogoste (1/100 do < 1/10), občasne (1/1000 do < 1/100), redke (1/10 000 do < 1/1000), zelo redke (< 1/10 000) in neznane pogostnosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom		
Bolezni endokrinega sistema	sladkorna bolezen ¹				
Psihiatrične motnje					depresija
Bolezni živčevja	glavobol omotica			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami) miastenija gravis
Očesne bolezni					očesna miastenija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					kašelj dispneja
Bolezni prebavil	zaprtost navzea bolečine v trebuhu		pankreatitis		driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz	zlatenica hepatitis	
Bolezni kože in podkožja		srbenje izpuščaj urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
					reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom) rabdomioliza sindrom, podoben lupusu pretrganje mišice	artralgija	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija boleznih tetiv, včasih zapleti zaradi ruptur.
Bolezni sečil				hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija				edemi

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče ≥ 5.6 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so neželeni učinki odvisni od odmerka.

Opis izbranih neželenih učinkov:

Vpliv na ledvice: Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. 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 pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na stopnjo + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija zmanjšala ali je spontano izginila ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo boleznijo ledvic.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih zdravljenih z rosuvastatinom, medtem ko podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je pogostnost nizka.

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

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili z velikostjo odmerka povezano zvečanje vrednosti CK. Povečanje je bilo večinoma blago, nesimptomatsko in prehodno. Če so vrednosti CK povečane (na več kot petkratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra: Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA so pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, opazili od velikosti odmerka odvisno povečanje transaminaz. Večina primerov je bila blaga, nesimptomatska in prehodna.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- motnje v spolnosti,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rhabdmiolize, resnih neželenih učinkov na ledvice in resnih neželenih učinkov na jetra (predvsem o zvečanju vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

Pediatrična populacija

V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so zvečanje vrednosti 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). Sicer je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti CK. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektivni in kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je predhodnik holesterola.

Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu za zniževanje ravni holesterola.

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

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

raven holesterola HDL. Zniža tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih v VLDL, in zviša raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 3: Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol	holesterol HDL	trigliceridi	holesterol neHDL	apoB	apoA-I
placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Terapevtski učinek se pojavi teden dni po začetku zdravljenja, 90 % največjega učinka lahko izmerimo po dveh tednih. Največji učinek se običajno doseže po štirih tednih in se potem ne spreminja več.

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 bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Združeni podatki iz študije III. faze kažejo, da rosuvastatin pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb raven holesterola (srednja izhodiščna raven holesterola LDL: 4,8 mmol/l) zniža na ciljno raven, ki jo priporočajo v smernicah European Atherosclerosis Society (EAS, 1998). Pri približno 80 % bolnikov, ki so se zdravili z 10 mg odmerki, se je raven holesterola LDL znižala na ciljno raven, ki jo priporočajo smernice EAS (manj kot 3 mmol/l).

V veliki študiji je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo na podlagi načrta o prisiljenem titriranju odmerka prejelo 20 do 80 mg rosuvastatina. Vsi odmerki so ugodno vplivali na lipidne parametre in doseganje ciljnih vrednosti. Po titriranju odmerka na 40 mg na dan (12 tednov zdravljenja) se je vrednost holesterola LDL zmanjšala za 53 %. 33 % bolnikov je doseglo ciljno vrednost holesterola LDL (manj kot 3 mmol/l), kakor jo določajo smernice EAS.

V odprtem preskušanju z določanjem odmerka na podlagi prisiljenega titriranja so pri 42 bolnikih (vključno z 8 pediatričnimi bolniki) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z odmerki od 20 mg do 40 mg. Raven holesterola LDL se je v celotni populaciji znižala povprečno za 22 %.

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

V multicentrični dvojno slepi s placebom nadzorovani klinični študiji (METEOR) so 984 bolnikov, starih od 45 do 70 let, z majhnim tveganjem za srčno-žilne bolezni (manj kot 10 % v 10 letih po Framinghamski lestvici ocene tveganja) in srednjo vrednostjo holesterola LDL 4 mmol/l (154,5 mg/dl), a s subklinično aterosklerozo (določene z merjenjem debeline intime medije karotidne arterije (CIMT - *Carotid Intima Media Thickness*)), naključno razvrstili na zdravljenje s 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali na jemanje placeba v obdobju dveh let. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom signifikantno upočasnil napredovanje največje izmerjene CIMT na 12 mestih karotidne arterije za -0,0145 mm na leto (95-odstotni interval zaupanja: -0,0196 do -0,0093; p < 0,0001). V

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščno letno vrednostjo – 0,0014 mm (–0,12 % na leto; statistično neznačilno), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen napredovala za +0,0131 mm na leto (1,12 % na leto; $p < 0,0001$). Neposredna povezava med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne dogodke še ni bila dokazana. V populaciji preučevani v študiji METEOR, je bilo tveganje za srčno-žilne bolezni majhno, zato ne predstavlja ciljne populacije za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek po 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in ob visokem tveganju za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi: V intervencijskem preskušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER-Justification for the Use of Statins in Primary Prevention), so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov ateroskleroznih srčno-žilnih bolezni ocenili pri 17.802 moških (starost 50 let ali več) in ženskah (starost 60 let ali več).

Udeležence študije so naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo ($n = 8901$) ali v skupino, ki je prejela 20 mg rosuvastatina enkrat na dan ($n = 8901$) in so jih spremljali povprečno 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini, ki je prejela rosuvastatin zmanjšala za 45 % v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo ($p < 0,001$).

V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno oceno tveganja po Framinghamski lestvici več kot 20 % (1558 preiskovancev), so ugotovili signifikantno zmanjšanje kombiniranega cilja študije srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,028$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Zmanjšanje absolutnega tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnikih v enem letu je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,193$). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % ali več (zaradi vključitve preiskovancev, starejših od 65 let) so ugotovili signifikantno zmanjšanje kombiniranega cilja študija srčno-žilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnikih v enem letu je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,076$).

V preskušanju JUPITER se je raziskovano zdravilo zaradi pojava neželenih učinkov nehalo uporabljati pri 6,6 % preiskovancev, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % tistih, ki so prejeli placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaj (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pogosteje ali enako pogosto kot pri placebo, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom kontrolirani 12-tedenski študiji ($n = 176$, 97 fantov in 79 deklet), ki ji je sledila 40-tedenska odprta faza s titriranjem odmerka rosuvastatina ($n = 173$, 96 fantov in 77 deklet), so bolniki v starosti od 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 placebo vsak 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 pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg jakost rosuvastatina, znižal za 38,3 %, pri

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikov, ki so prejeli 10 mg jakost rosuvastatina, za 44,6 % in pri bolnikih, ki so prejeli 20 mg jakost rosuvastatina, za 50,0 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 0,7 %. Na koncu 40-tedenske odprte faze s titriranjem do cilja je z odmerkom do največ 20 mg enkrat na dan 70 od 173 bolnikov (40,5 %) doseglo ciljni holesterol LDL manj kot 2,8 mmol/l.

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

Rosuvastatin so 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 starostnih 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, skupni holesterol, ne-HDL-olesterol, LDL-olesterol/HDL-olesterol, skupni holesterol/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).

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

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom opazili statistično značilno ($p = 0,005$) zmanjšanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl ali 2,2 mmol/l). Opazili so statistično značilno zmanjšanje skupnega holesterola (20,1 %, $p = 0,003$), holesterola ne HDL (22,9 %, $p = 0,003$) in ApoB (17,1 %, $p = 0,024$). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom opazili tudi zmanjšanje trigliceridov in naslednjih razmerij: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne HDL/HDL in ApoB/ApoA-1. Zmanjšanje holesterola LDL, do katerega je prišlo po 6 tedenskem zdravljenju z 20 mg rosuvastatina, ki je sledilo 6-tedenskemu zdravljenju s placebom, se je ohranilo še 12 tednov neprekinjenega zdravljenja. Pri enem bolniku je prišlo še do dodatnega zmanjšanja vrednosti holesterola LDL (8,0 %), skupnega holesterola (6,7 %) in holesterola ne HDL (7,4 %) po 6 tednih zdravljenja s 40 mg rosuvastatina po povečanju odmerka.

Pri 9 bolnikih od teh bolnikov se je v odprti podaljšani fazi zdravljenja z 20 mg rosuvastatina do 90

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tednov zmanjšanje holesterola LDL ohranilo v razponu od -12,1 % do -21,3 %.

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Koncentracija rosuvastatina v plazmi je največja približno pet ur po peroralnem dajanju. Absolutna biološka uporabnost je približno 20-odstotna.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10-odstotna). V študijah o presnovi *in vitro* na človeških celicah jeter so ugotovili, da je rosuvastatin slab substrat za presnovo s pomočjo citokroma P450. Glavni izoencim, ki sodeluje, je CYP2C9, drugi, manj pomembni, pa so 2C19, 3A4 in 2D6. Glavna presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin sam je odgovoren za več kot 90 % aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA v obtoku.

Izločanje

Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči s sečem. Približno 5 % se ga s sečem izloči v nespremenjeni obliki. Razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 20 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečanjem odmerka ne podaljša. Geometrijski srednji plazemski očistek je okoli 50 litrov na uro (koeficient variacije znaša 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost/Nelinearnost

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

Posebne skupine bolnikov

Starost in spol

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Zdi se, da je izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo podobna ali nižja kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrična populacija", spodaj).

Rasa

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je srednja vrednost AUC in C_{max} pri Azijcih (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih, Korejcih), približno dvakrat večja kot pri belcih. Pri azijsko-indijski populaciji pride do 1,3-kratnega povečanja srednje vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih med belci in črnici.

Zmanjšano delovanje ledvic

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare ledvic, blaga do zmerno huda bolezen ledvic ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-desmetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min oz. 0,5 ml/s) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, plazemska koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri ljudeh na hemodializi približno za 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Zmanjšano delovanje jeter

V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami okvare jeter, povečane izpostavljenosti rosuvastatinu niso ugotovili pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici. 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

Porazdelitev zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje transportni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih, ki imajo genetske polimorfizme beljakovin SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP), obstaja tveganje za povečano izpostavljenosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizmi genotipov SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA so povezani z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC), v primerjavi z genotipi SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, vendar pa je pri bolnikih, za katere je znano, da imajo te specifične vrste polimorfizmov, priporočen nižji dnevni odmerek rosuvastatina.

Pediatrična populacija

Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pediatričnih bolnikov podobna ali manjša kot izpostavljenost odraslih bolnikov. Izpostavljenost rosuvastatinu je bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva 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. Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. Neželjeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, temveč pri živalih ob stopnjah izpostavljenosti, podobnih stopnjam klinične izpostavljenosti, so bili: v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov so opazili histopatološke spremembe jeter (verjetno posledica farmakološkega delovanja rosuvastatina) pri miših, podganah in, v manjšem obsegu z učinki na žolčniku pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so ob uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za matere in po sistemske izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza
mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

laktoza monohidrat
titanov dioksid (171)
makrogol 6000
bazični butilmetakrilat, kopolimer

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC-Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/11/01376/001-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z

PI_Text047791_1	- Updated:	Page 20 of 21
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Rosuvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 12. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 5. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 7. 2023