

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1 IME ZDRAVILA

Vigistat 10 mg filmsko obložene tablete

Vigistat 15 mg filmsko obložene tablete

Vigistat 20 mg filmsko obložene tablete

Vigistat 40 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vigistat 10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata)

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 57,3 mg laktoze monohidrata in 0,08 mg sojinega lecitina.

Vigistat 15 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata)

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 86,0 mg laktoze monohidrata in 0,12 mg sojinega lecitina.

Vigistat 20 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata)

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 114,6 mg laktoze monohidrata in 0,16 mg sojinega lecitina.

Vigistat 40 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata)

Pomožne snovi: ena filmsko obložena tableta vsebuje 229,2 mg laktoze monohidrata in 0,32 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete z oznako „R9UN 10“ na eni strani in razdelilno zarezo na drugi. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete z oznako „R9UN 15“ na eni strani in razdelilno zarezo na drugi. Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete z oznako „R9UN 20“ na eni strani in razdelilno zarezo na drugi. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

Bele, okrogle, obojestransko izbočene filmsko obložene tablete z oznako „R9UN 40“ na eni strani in razdelilno zarezo na drugi. Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari več kot 10 let, s primarno holesterolemijo (tip IIa), ali z mešano dislipidemijo (tip IIb), kot dodatek k dieti, kadar odziv nanjo ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesno vadbo, zmanjšanje telesne mase) ni zadovoljiv.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija kot dodatek k dieti in drugim ukrepom za znižanje ravni lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov

Preprečevanje večjih kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih z ocenjenim visokim tveganjem za prvi kardiovaskularni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dopolnilo pri odpravljanju ostalih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je potrebno bolniku predpisati standardno dieto za zmanjševanje vrednosti holesterola, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje je individualno, v skladu s ciljem zdravljenja in bolnikovim odzivom na zdravilo ter veljavnimi smernicami.

Bolniki lahko rosuvastatin zaužijejo kadar koli, bodisi s hrano bodisi brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočen začetni peroralni odmerek je 5 ali 10 mg enkrat na dan, tako pri bolnikih, ki se še niso zdravili s statini, kot tudi pri tistih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugim zaviralcem HMG CoA reduktaze. Pri odločitvi o začetnem odmerku je potrebno upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika, njegovo bodoče kardiovaskularno tveganje in tudi možno tveganje zaradi neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek se po štirih tednih zdravljenja lahko po potrebi poveča na naslednjo stopnjo (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) pride končna titracija na največji odmerek 40 mg v poštev le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in visokim kardiovaskularnim tveganjem (predvsem pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo), pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen; te bolnike je treba rutinsko spremljati (glejte poglavje 4. 4). Pri uvedbi zdravljenja s 40 mg odmerkom je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov

V študiji zmanjševanja tveganj kardiovaskularnih dogodkov je bil uporabljeni dnevni odmerek 20 mg (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravljenje otrok smejo izvajati le zdravniki specialisti.

Otroci in mladostniki, stari od 10 do 17 let (fantje v stadiju II ali višjem po Tannerju in deklice, ki so prvo menstruacijo dobile pred vsaj enim letom)

Za otroke in mladostnike je običajni začetni odmerek 5 mg na dan. Običajni razpon odmerka je 5–20 mg peroralno enkrat na dan. Titracijo se izvaja glede na odziv in toleranco pri posameznem pediatričnem bolniku, v skladu s priporočili za zdravljenje otrok in mladostnikov (glejte poglavje 4.4). Otroci in mladostniki morajo biti pred začetkom zdravljenja s rosuvastatinom na standardni dieti za zniževanje ravni holesterola; s to dieto morajo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom. Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 20 mg, pri tej populaciji niso preučevali.

40 mg tableta ni primerna za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

Otroci, mlajši od 10 let

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 10 let, so omeje na majhno število otrok (starih med 8 in 10 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Zato zdravilo Crestor ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajši od 10 let.

Uporaba pri starejših

Začetni odmerek 5 mg je priporočljiv za bolnike > 70 let (glejte poglavje 4.4). Drugo prilagajanje odmerka v zvezi s starostjo ni potrebno.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. 40 mg odmerek je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro.

Uporaba rosuvastatina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je kontraindicirana za vse odmerke. (glejte poglavje 4.3 in poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni povečala. Povečala pa se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je treba upoštevati oceno delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Ni izkušenj glede uporabe zdravila pri bolnikih z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici. Uporaba rosuvastatina je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Povečana sistemska izpostavljenost je bila opažena pri azijskih bolnikih (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Priporočen začetni odmerek za bolnike azijskega porekla je 5 mg. Pri teh bolnikih je 40 mg odmerek kontraindiciran.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

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

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

4.3 Kontraindikacije

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo za rosuvastatin ali za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- pri bolnikih s preobčutljivostjo za sojin lecitin.
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, vključno z nepojasnjanim persistentnim zvišanjem vrednosti serumske transaminaze in kakršnim koli zvišanjem serumske transaminaze, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normale (ULN – *upper limit of normal*).
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- pri bolnikih z miopatijo.
- pri bolnikih, ki istočasno jemljejo ciklosporin.
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije.

Uporaba 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih je prisoten kateri od predispozicijskih dejavnikov za miopatijo/rabdomiolizo. Ti dejavniki so:

- zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina <60 ml/min)
- hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti
- zloraba alkohola
- stanja, pri katerih se lahko povečajo plazemske ravni zdravila
- azijski bolniki
- sočasna uporaba 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 dobivali velike odmerke rosuvastatina, zlasti 40 mg; pri večini bolnikov je bila prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). V obdobju trženja zdravila so o resnih dogodkih v zvezi z

ledvicami pogosteje poročali pri 40 mg odmerkih. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerke zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletne mišice

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin v vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih >20 mg, so poročali o vplivih na skeletne mišice, npr. mialgiji, miopatiji in redko rabdomiolizi. O zelo redkih primerih rabdomiolize so poročali pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Farmakodinamične interakcije ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri kombinirani uporabi potrebna previdnost.

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je pogostost poročanja o rabdomiolizi, povezani z rosuvastatinom, v obdobju trženja višja za 40 mg odmerke.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali če obstaja drug možen vzrok povišane vrednosti CK, ki lahko vpliva na rezultate merjenja. Če so izhodiščne vrednosti CK bistveno povišane (> 5xULN), je treba test za potrditev rezultata izvesti v 5–7 dneh. Če je tudi takrat izhodiščna vrednost CK > 5xULN, ne smete začeti z zdravljenjem.

Pred zdravljenjem

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

- ledvična okvara
- hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti
- zloraba alkohola
- starost >70 let
- stanja, pri katerih se lahko povečajo plazemske ravni zdravila (glejte poglavje 5.2)
- sočasna uporaba fibratov

Pri teh bolnikih je treba pretehtati tveganje zdravljenja glede na možne koristi, priporočljivo je tudi klinično spremljanje. Če so izhodiščne vrednosti CK bistveno povišane (>5xULN), z zdravljenjem ne smete začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, predvsem če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali zvišano telesno temperaturo, o tem nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri takih bolnikih je treba izmeriti vrednost CK. Zdravljenje je treba ustaviti, če je raven CK bistveno povišana (>5xULN) ali če so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost CK ≤ 5x ULN). Če simptomi minejo in se raven CK vrne na normalno vrednost, je treba razmisliti o vnovični uvedbi najmanjšega odmerka rosuvastatina ali alternativnega zaviralca reduktaze HMG-CoA ob natančnem spremljanju. Rutinsko spremljanje ravni CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno s rosuvastatinom prejelo še druga zdravila, niso dokazali povečanega vpliva na skeletne mišice. Povečala pa se

je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so sočasno jemali druge zaviralce reduktaze HMG- CoA in fibrate, vključno gemfibrozilom, ciklosporin, nikotinsko kislino, azolne antimikotike, zaviralce proteaze in makrolidne antibiotike. Gemfibrozil poveča nevarnost pojava miopatije ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z rosuvastatinom in gemfibrozilom ni priporočljivo. Skrbno je treba pretehtati, kolikšne so koristi nadaljnjega spreminjanja ravni lipidov s kombinirano uporabo rosuvastatina in fibratov ali niacina v primerjavi z možnim tveganjem takih kombinacij. Uporaba 40 mg odmerka je pri sočasni uporabi s fibrati kontraindicirana. (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8)

Rosuvastatina ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki bi utegnila biti miopatija ali bi lahko povzročila razvoj ledvične okvare zaradi rhabdmiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, travma, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje; nenadzorovani krči).

Vpliv na jetra

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi rosuvastatin uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki popijejo veliko alkoholnih pijač in/ali imajo jetrno bolezen v anamnezi. Priporočljivo je opraviti teste za ugotavljanje delovanja jeter pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku. Zdravljenje z rosuvastatinom je treba ustaviti ali pa odmerek zmanjšati, če serumske vrednosti transaminaz trikratno presegajo zgornjo mejo normalne vrednosti. V obdobju trženja zdravila so o resnih dogodkih v zvezi z jetri (večinoma gre za povišane vrednosti jetrnih transaminaz) pogosteje poročali pri 40 mg odmerkih.

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

Rasa

Farmakokinetične raziskave so pokazale povečano izpostavljenost pri azijskih bolnikih v primerjavi z belci (glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

Zaviralci proteaze

Sočasna uporaba zaviralcev proteaze ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5)

Intoleranca za laktozo

Bolniki z redko dedno motnjo intolerance za galaktozo, laponske oblike pomanjkanja laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, so poročali o posamičnih primerih intersticijske bolezni pljuč (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba teže, povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da ima bolnik intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri izsledki kažejo, da statini kot skupina zvišujejo raven glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih je tveganje, da zbolijo za sladkorno boleznijo, visoko, povzročijo raven hiperglikemije, pri kateri je potrebno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. To tveganje pa odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja, ki ga predstavljajo statini, in zato ne bi smelo predstavljati razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (raven glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM >30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija) je treba spremljati klinično in biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER je bila poročana pogostnost sladkorne bolezni 2,8 % pri rosuvastatinu in 2,3 % pri placebo, večinoma pri bolnikih z ravnjo glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ciklosporin: Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ne vpliva na plazemske koncentracije ciklosporina.

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), se lahko na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri povečevanju njegovega odmerka – enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA – poveča INR (International Normalised Ratio). Če se zdravljenje z rosuvastatinom prekine ali če se zmanjša njegov odmerek, pa se INR lahko zmanjša. V teh situacijah je zaželeno spremljanje INR.

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Sočasna uporaba rosuvastatina in gemfibrozila je povzročila dvakratno povečanje C_{max} in AUC rosuvastatina (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih interakcij s fenofibratom, medtem ko se farmakodinamične interakcije lahko pojavijo. Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG-CoA in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki znižujejo koncentracijo lipidov (> ali enaka 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije najverjetneje zato, ker lahko tudi sami povzročajo miopatijo. 40 mg odmerek je pri sočasni uporabi fibratov kontraindiciran (glejte poglavje 4.3 in poglavje 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerki.

Ezetimib: Sočasna uporaba rosuvastatina in ezetimiba ni povzročila sprememb AUC ali C_{max} pri katerem koli od teh zdravil. Vendar pa farmakodinamične interakcije med rosuvastatinom in ezetimibom v smislu neželenih učinkov ne moremo izključiti (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci proteaze: Čeprav natančen mehanizem interakcije ni znan, lahko sočasno jemanje zaviralca proteaze močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu. V farmakokinetični študiji je sočasno dajanje 20 mg rosuvastatina in kombinacije dveh zaviralcev proteaze (400 mg lopinavirja / 100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezano s približno dvakratnim povečanjem AUC(0-24) in petkratnim povečanjem C_{max} rosuvastatina v stanju dinamičnega

ravnovesja. Zato sočasna uporaba rosuvastatina pri bolnikih s HIV, ki prejema zaviralce proteaze, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Antacid: Med sočasno uporabo rosuvastatina in suspenzije antacida, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša za približno 50 %. Ta učinek je ublažen, če bolnik antacid vzame 2 uri po uporabi rosuvastatina. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan.

Eritromicin: Sočasna uporaba rosuvastatina in eritromicina je povzročila 20 % znižanje AUC (0-t) 30 % znižanje C_{max} rosuvastatina. To medsebojno delovanje je morda posledica povečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ): Med sočasno uporabo rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se AUC etinilestradiola poveča za 26 %, AUC norgestrela pa za 34 %. Povečanje teh plazemskih vrednosti je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov o ženskah, ki sočasno uporabljajo rosuvastatin in NHZ ni, zato možnosti podobnega učinka ni možno izključiti. Kljub temu pa je bila ta kombinacija v kliničnih preskušanjih zelo pogosta, preiskovanke pa so jo dobro prenašale.

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

Encimi citokroma P450: V raziskavah *in vitro* in *in vivo* so ugotovili, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je slab substrat za te izoencime. Ni klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4). Med hkratno uporabo itraconazola (zaviralca CYP3A4) in rosuvastatina se AUC rosuvastatina poveča za 28 %. To povečanje ni klinično pomembno. Zato interakcij, ki so posledica presnove s pomočjo citokroma P450, ni pričakovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba rosuvastatina med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja reduktaze HMG-CoA prevlada nad prednostmi zdravljenja med nosečnostjo. V raziskavah pri živalih so ugotovili, da so podatki o reproduktivni toksičnosti omejeni (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Rosuvastatin se pri podganah izloča v mleko. Podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah ni.

(glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z rosuvastatinom, so na splošno blagi in prehodni. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je zaradi pojavljanja neželenih učinkov prenehalo sodelovati manj kot 4 % bolnikov, ki so prejeli rosuvastatin.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu s naslednjim dogovorom: Zelo pogosti (>1/10); pogosti (>1/100, <1/10); občasni (>1/1,000, <1/100); redki (>1/10,000, <1/1000); zelo redki (<1/10,000); ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

Redko: preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom

Bolezni endokrinega sistema

Pogosto: sladkorna bolezen¹

Bolezni živčevja

Pogosto: glavobol, omotica

Bolezni prebavil

Pogosto: zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu

Redko: pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasno: pruritus, izpuščaj in urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosto: mialgija

Redko: miopatija (vključno z miozitisom) in rabdomioliza

Splošne težave

Pogosto: astenija

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

Tako kot velja za druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, je incidenca neželenih učinkov zdravila odvisna od velikosti odmerka.

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 ravni beljakovin v

seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri <1 % bolnikov med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so prejeli 40 mg odmerke. Manjše povečanje z 0 ali v sledeh na + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. Pri večini primerov se proteinurija med kontinuiranim zdravljenjem zmanjša ali izgine. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in dosedanjih izkušenj med obdobjem trženja zdravila niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali progresivno ledvično boleznijo.

Pri bolnikih, ki jo jemali rosuvastatin, je bila opažena hematurija, podatki kliničnih preskušanj pa kažejo, da je pojavnost redka.

Vpliv na skeletno mišičje: O vplivih na skeletno mišičje, npr. mialgiji, miopaciji (vključno z miozitisom) in, redko, rabdomiolizi z ali brez akutne ledvične odpovedi, so poročali pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin v vseh odmerkih, predvsem pa odmerke > 20 mg.

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opažali od velikosti odmerka odvisno zvišanje ravni CK; v večini primerov je bilo zvišanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če so vrednosti CK povišane (> 5xULN), je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra: pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin – tako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA – so opažali od velikosti odmerka odvisno zvišanje ravni transaminaz; v večini primerov je bilo zvišanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Izkušnje v obdobju trženja:

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so v obdobju trženja poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih rosuvastatina:

Bolezni živčevja: Zelo redko: polinevropatija, izguba spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: Ni znano: kašelj, dispneja

Bolezni prebavil: Ni znano: diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: Zelo redko: zlatenica, hepatitis; redko: povišanje jetrnih transaminaz.

Bolezni kože in podkožja: Ni znano: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema: Zelo redko: artralgijska

Bolezni sečil: Zelo redko: hematurija

Motnje reprodukcije in dojk: Zelo redko: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: Ni znano: edem.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v povezavi z nekaterimi statini:

Depresija.

Motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami.

Spolna disfunkcija.

Izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

O rabdomiolizi, hudih ledvičnih in jetrnih dogodkih (večinoma gre za povišane vrednosti jetrnih transaminaz) so pogosteje poročali pri 40 mg odmerkih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. Zdravljenje je simptomatsko; zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti CK. Hemodializa verjetno ni učinkovita.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki vplivajo na lipide, enokomponentna; zaviralci reduktaze HMG-CoA

Oznaka ATC: C10A A07

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki določa hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutaril koencima A v mevalonat, ki je prekursor holesterola. Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, tarčnem organu zniževanja ravni holesterola.

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

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin znižuje povišano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zvišuje raven holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, ne-HDL holesterola, holesterola VLDL, VLDL-TG in zvišuje raven ApoA-I (glejte tabelo 1). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Tabela 1: Učinkovitost odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

Odmerek	N	hol. LDL	Skupni hol.	Hol. HDL	TG	Ne-HDL hol.	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
15	*	-52	-37	10	-16	-49	-44	5
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

* Interpolirano na podlagi podatkov za 5, 10, 20 in 40 mg

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa se doseže po dveh tednih. Učinek je običajno največji po štirih tednih zdravljenja, nato pa tak tudi ostane.

Klinična učinkovitost

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 sladkornih bolnikov ali pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

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

V odprtem preskušanju z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z 20 mg do 40 mg odmerki rosuvastatina. Vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji povprečno zmanjšala za 22 %.

V kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov je rosuvastatin med kombiniranim zdravljenjem s fenofibratom dodatno prispeval k učinkovitemu znižanju ravni 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) je bilo 984 bolnikov, starih med 45 in 70 let, in z majhnim tveganjem za koronarno srčno bolezen (definiranim kot tveganje po Framinghamu < 10 % v 10 letih), s povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), toda s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline intime in medije karotidne arterije – *Carotid Intima Media Thickness*, CIMT), naključno razvrščenih v skupino, ki je prejela 40 mg rosuvastatina enkrat dnevno, ali v skupino, ki je prejela placebo v obdobju 2 let. Rosuvastatin je bistveno upočasnil hitrost napredovanja maksimalne CIMT, merjene na 12 mestih karotidne arterije, v primerjavi s placebom, in sicer za $-0,0145$ mm/leto [95 % interval zaupanja $-0,0196, -0,0093$; $p < 0,0001$].

Sprememba od izhodišča je bila $-0,0014$ mm/leto ($-0,12$ %/leto (statistično neznačilno)) za rosuvastatin v primerjavi z napredovanjem $+0,0131$ mm/leto ($1,12$ %/leto ($p < 0,0001$)) za placebo. Do zdaj še ni bila dokazana neposredna korelacija med upadanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja kardiovaskularnih dogodkov. Populacija, preučevana v študiji METEOR, je imela majhno tveganje za koronarne srčne bolezni in ne predstavlja ciljne populacije za zdravljenje s 40 mg odmerkom rosuvastatina. 40 mg odmerek se predpisuje le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo in visokim kardiovaskularnim tveganjem (glejte poglavje 4.2).

V študiji JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) je bil vpliv rosuvastatina na pojavnost glavnih aterosklerotičnih kardiovaskularnih dogodkov ocenjen pri 17.802 moških (≥ 50 let) in ženskah (≥ 60 let).

Sodelujoči v študiji so bili naključno razvrščeni v skupino, ki je prejela placebo ($n = 8901$), ali v skupino, ki je prejela rosuvastatin 20 mg enkrat dnevno ($n = 8901$), spremljali pa so jih v povprečju 2 leti.

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

Post-hoc analiza podskupine 1558 bolnikov z visokim tveganjem (izhodiščna stopnja tveganja po Framinghamu > 20 %) je v primeru zdravljenja z rosuvastatinom pokazala bistveno zmanjšanje ($p=0,028$) deleža sestavljenega opazovanega dogodka kardiovaskularnih smrti, možganskih kapi in miokardnih infarktov v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja dogodkov na 1000 bolnikov-let je bilo 8,8.

Skupna smrtnost se v tej skupini z visokim tveganjem ni spremenila ($p=0,193$). *Post-hoc* analiza podskupine (skupno 9302 bolnikov) z visokim tveganjem in z izhodiščno stopnjo tveganja SCORE ≥ 5 % (zajemala je bolnike, starejše od 65 let) je pokazala bistveno zmanjšanje deleža sestavljenega opazovanega dogodka kardiovaskularnih smrti, možganskih kapi in miokardnih infarktov ($p=0,0003$) v primeru zdravljenja z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1000 bolnikov-let je bilo 5,1. Skupna smrtnost se v tej skupini z visokim tveganjem ni spremenila ($p=0,076$).

V preskusu JUPITER je 6,6 % bolnikov, ki so prejeli rosuvastatin, in 6,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, prenehalo jemati študijsko zdravilo zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno, so bili: mialgija (0,3 % rosuvastatin, 0,2 % placebo), bolečine v trebuhu (0,03 % rosuvastatin, 0,02 % placebo) in izpuščaji (0,02 % rosuvastatin, 0,03 % placebo). Najpogostejši neželeni učinki z večjo ali enako pojavnostjo, kot je bila v skupini s placebom, 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).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Plazemska koncentracija rosuvastatina je največja po približno petih urah po peroralnem zaužitju zdravila. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

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

Presnova: Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10 %). Študije presnove *in vitro* na človeških hepatocitah kažejo, da je rosuvastatin šibak 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. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin je sam odgovoren za več kot 90 % aktivnosti v krvi krožečega zaviralca reduktaze HMG-CoA.

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. Plazemski razpolovni čas izločanja znaša približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečanjem odmerka ne podaljša. Geometrična sredina plazemskega očistka znaša okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA, tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra sodeluje membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina preko jeter.

Linearnost: Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se zvečuje proporcionalno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

Posebne populacije

Starost in spol: Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina.

Rasa: Farmakokinetične študije kažejo približno dvakratno povečanje srednje vrednosti AUC in C_{max} pri azijskih bolnikih (Japonci, Kitajci, Filipinci, Vietnamci in Korejci) v primerjavi z belci; pri Indijcih se kaže približno 1,3-kratno povečanje srednjih vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki med belci in črnici.

Ledvična insuficienca: V študiji, v kateri so sodelovali bolniki z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerna 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 rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, koncentracija N-desmetilnega presnovka pa devetkrat večja. Koncentracija rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja je bila pri bolnikih na hemodializi za približno 50 % večja kot pri zdravih prostovoljcih.

Jetrna insuficienca: V študiji, v kateri so sodelovali bolniki z različnimi stopnjami jetrne okvare, niso dokazali povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali

manj točkami po Child-Pughovi lestvici. Pri dveh bolnikih, 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 izkušenj glede uporabe zdravila pri bolnikih z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Specifična testiranja učinkov na hERG niso bila ovrednotena. 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 žolčnik), 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 učinke na sposobnost razmnoževanja (manjšo velikost legla, manjšo telesno maso in krajše preživetje mladičev), in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

monohidrat laktoze
mikrokristalna celuloza
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
krospovidon
magnezijev stearat

Filmska obloga

poli(vinil alkohol)
titanov dioksid (E171)
smukec
sojin lecitin
ksantanski gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

oPA/Al/PVC:Al pretisni omoti, ki vsebujejo

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 112 ali 200 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

5363-I-61/14 (10 mg – 7 tablet)
5363-I-62/14 (10 mg – 10 tablet)
5363-I-63/14 (15 mg – 7 tablet)
5363-I-64/14 (15 mg – 10 tablet)
5363-I-65/14 (20 mg – 7 tablet)
5363-I-66/14 (20 mg – 10 tablet)
5363-I-67/14 (40 mg – 7 tablet)
5363-I-68/14 (40 mg – 10 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.01.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.06.2012