

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 5 mg tableta vsebuje 22,939 mg laktoze monohidrat, 0,007 mg barvila alurno rdeče AC (E129) in 0,006 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 mg tableta vsebuje 45,878 mg laktoze monohidrat, 0,015 mg barvila alurno rdeče AC (E129) in 0,013 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 20 mg tableta vsebuje 91,755 mg laktoze monohidrat, 0,029 mg barvila alurno rdeče AC (E129) in 0,025 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 40 mg tableta vsebuje 183,510 mg laktoze monohidrat, 0,059 mg barvila alurno rdeče AC (E129) in 0,051 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rosuvastatin Aurobindo 5 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, ovalne oblike, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako 'J' na eni strani in '53' na drugi strani. Velikost je 5,8 mm x 3,8 mm.

Rosuvastatin Aurobindo 10 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, okrogle oblike [premer 5,8 mm], bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjenim 'J' na eni strani in '54' na drugi strani.

Rosuvastatin Aurobindo 20 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, okrogle oblike [premer 7,4 mm], bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjenim 'J' na eni strani in '55' na drugi strani.

Rosuvastatin Aurobindo 40 mg filmsko obložene tablete:

Rožnate, ovalne oblike, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako 'J' na eni strani in '56' na drugi strani. Velikost je 12,1 mm x 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 10 let ali več s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tipa IIb) – kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo ali na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesno vadbo, zmanjšanje telesne mase) ni bil zadovoljiv.

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

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, z ocenjenim visokim tveganjem za pojav prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek pri odpravljanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je treba bolniku predpisati standardno dieto za zniževanje vrednosti holesterola, s katero mora nadaljevati tudi med zdravljenjem. Odmerjanje je individualno glede na cilj zdravljenja, bolnikov odziv na zdravljenje ter veljavne smernice.

Zdravilo Rosuvastatin Aurobindo je mogoče zaužiti kadarkoli čez dan, s hrano ali brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno enkrat na dan; tako pri bolnikih, ki prvič jemljejo statine kot tudi pri bolnikih, ki so se pred tem že zdravili z drugim zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. Pri izbiri začetnega odmerka je potrebno upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika, bolnikovo tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni kot tudi možno tveganje zaradi samega pojava neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek lahko po štirih tednih zdravljenja po potrebi povečamo na naslednjo stopnjo (glejte poglavje 5.1). Glede na večje število poročil o pojavu neželenih učinkov pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z uporabo manjših odmerkov (glejte poglavje 4.8) končna titracija zdravila na najvišji odmerek 40 mg pride v poštev le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in z visokim tveganjem za razvoj srčno-žilnih bolezni (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo) oziroma pri bolnikih, pri katerih z uporabo 20 mg odmerka cilja zdravljenja nismo dosegli. Te bolnike je potrebno redno pregledovati (glejte poglavje 4.4). Ob začetku uporabe 40 mg odmerka je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

V študiji zmanjševanja tveganja za pojav srčno-žilnih dogodkov so uporabili odmerek 20 mg na dan (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Uporabo zdravila pri otrocih lahko izvaja le zdravnik specialist.

Otroci in mladostniki stari od 10 do 17 let (fantje s stopnjo II ali več po Tannerju in dekleta, ki so vsaj 1 leto po menarhi)

Pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen začetni odmerek 5 mg na dan. Običajen razpon odmerkov je od 5 mg do 20 mg peroralno enkrat na dan. Titracijo odmerka je potrebno izvesti skladno s posameznikovim odzivom na zdravljenje in prenašanjem zdravila pediatričnega bolnika skladno s priporočili za pediatrično zdravljenje (glejte poglavje 4.4). Pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom je potrebno otrokom in mladostnikom predpisati standardno dieto za zniževanje vrednosti holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 20 mg, pri tej populaciji, nista raziskani.

Zdravilo Rosuvastatin Aurobindo 40 mg filmsko obložene tablete ni primerno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 10 let

Izkušnje pri otrocih, mlajših od 10 let, so omejene na majhno število otrok (starih med 8 in 10 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Uporaba zdravila Rosuvastatin Aurobindo ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 10 let.

Uporaba pri starejših bolnikih

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

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic. Uporaba zdravila Rosuvastatin Aurobindo je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic kontraindicirana za vse odmerke (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni povečala. Povečala 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 smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici, ni izkušenj. Uporaba zdravila Rosuvastatin Aurobindo je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila povečana pri bolnikih azijskega rodu (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Priporočen začetni odmerek za bolnike azijskega rodu je 5 mg. Uporaba 40 mg odmerkov je pri bolnikih azijskega rodu kontraindicirana.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za pojav miopatije

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

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

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rosuvastatin Aurobindo je kontraindicirano:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo na rosuvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter, vključno z nepojasnjenim trajnejšim povišanjem vrednosti serumskih transaminaz in kakršnikoli povišanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN - *Upper limit of normal*);
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min);
- pri bolnikih z miopatijo;
- pri bolnikih, ki sočasno dobivajo ciklosporin;
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja ter pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite.

Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri bolnikih, pri katerih je prisoten kateri od predispozicijskih dejavnikov za pojav miopatije/rabdomiolize. Ti dejavniki so:

- zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min);
- hipotiroidizem;
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni;
- predhoden pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA-reduktaze ali fibratov;
- prekomerno uživanje alkohola;
- stanja, kjer se plazemske vrednosti lahko povišajo;
- bolniki azijskega rodu;
- 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 se zdravili z velikimi odmerki rosuvastatina, zlasti 40 mg, kjer je bila proteinurija v večini primerov prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih neželenih učinkih na ledvice v obdobju po prihodu zdravila na trg je večje pri uporabi 40 mg odmerka. Med rednimi pregledi bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletno mišičje

Pri jemanju rosuvastatina so pri bolnikih opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo in v redkih primerih tudi rabdomiolizo, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg. Pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralcem HMG-CoA-reduktaze so poročali o zelo redkih primerih rabdomiolize. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost, saj farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5).

Kot tudi pri drugih zaviralcih HMG-CoA-reduktaze je število poročil o rabdomiolizi, povezani z uporabo rosuvastatina v obdobju trženja, večje pri uporabi 40 mg odmerka.

Merjenje kreatin-kinaze

Vrednosti kreatin-kinaze (CK - *Creatine Kinase*) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi oziroma, če obstaja drug verjeten vzrok za povišanje vrednosti kreatin-kinaze, ki bi lahko vplival na izvid. Če je izhodiščna vrednost kreatin-kinaze bistveno povišana ($> 5x$ ULN), je treba v petih do sedmih dneh izvesti test za potrditev izvida. Če ponovljeni test potrdi izhodiščno vrednost kreatin-kinaze $> 5x$ ULN, z zdravljenjem ne smemo začeti.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce HMG-CoA-reduktaze je treba tudi zdravilo Rosuvastatin Aurobindo previdno predpisovati bolnikom z dejavniki, ki bi lahko vplivali na pojav miopatije/rabdomiolize. Ti dejavniki so:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- toksični učinki drugih zaviralcev HMG-CoA-reduktaze ali fibrata na mišice v preteklosti,
- prekomerno uživanje alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, kjer se plazemske vrednosti lahko povišajo (glejte poglavje 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je potrebno pretehtati korist zdravljenja glede na možno tveganje, bolnike pa je priporočljivo klinično spremljati. Če so izhodiščne vrednosti kreatin-kinaze bistveno povišane ($> 5x$ ULN), z zdravljenjem ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je potrebno naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin v mišicah, oslabelosti ali krčev, še posebej če pojav sočasno vključuje tudi splošno slabo počutje ali zvišano telesno temperaturo, o tem nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri teh bolnikih je potrebno izmeriti vrednost kreatin-kinaze. Zdravljenje prekinemo, če je vrednost kreatin-kinaze bistveno povišana ($> 5x$ ULN) oziroma so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost kreatin-kinaze $\leq 5x$ ULN). Če simptomi izzvenijo in se vrednost kreatin-kinaze normalizira, je potrebno pretehtati, ali je za bolnika smiselna ponovna uvedba zdravila Rosuvastatin Aurobindo oziroma drugega zaviralca HMG-CoA-reduktaze; v tem primeru zdravljenje začnemo z najmanjšim odmerkom in bolnika skrbno spremljamo. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatin-kinaze pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno z rosuvastatinom prejelo še druga zdravila, niso dokazali povečanja vpliva rosuvastatina na skeletne mišice. Povečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce HMG-CoA-reduktaze sočasno s fibrati, vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, proteaznimi zaviralci in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za pojav miopatije pri sočasni uporabi z nekaterimi zaviralci HMG-CoA-reduktaze. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z zdravilom Rosuvastatin Aurobindo in gemfibrozilom ni priporočljivo. Skrbno je potrebno pretehtati, razmerje koristi pri kombinirani uporabi zdravila Rosuvastatin Aurobindo in fibratov ali niacina zaradi vpliva na nadaljnjo spremembo nivoja lipidov in možnega tveganja. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8).

Zdravila Rosuvastatin Aurobindo ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki bi lahko bila miopatija oziroma bi lahko povzročila razvoj ledvične odpovedi zaradi rhabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani epileptični napadi).

Vpliv na jetra

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

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

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

Rasa

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je izpostavljenost bolnikov azijskega rodu večja v primerjavi z bolniki bele polti (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaviralci proteaz

Sočasno jemanje zaviralcev proteaz ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Med značilnimi simptomi so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom prekiniti.

Sladkorna bolezen

Obstajajo dokazi, da lahko pri nekaterih bolnikih, z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti, statini kot razred zvišajo vrednost glukoze v krvi in lahko povzročijo raven hiperglikemije, kjer je primerna standardna obravnava za sladkorno bolezen. To tveganje pa pretehta zmanjšanje žilnega tveganja pri uporabi statinov, zato ne bi smelo biti razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Bolniki s prisotnim tveganjem (glukoza na tešče 5,6-6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija) je treba spremljati tako klinično in biokemično v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji Jupiter, je bila poročana skupna pogostnost sladkorne bolezni 2,8 % za rosuvastatin in 2,3 % za placebo, predvsem pri bolnikih z vrednostmi glukoze na tešče 5,6-6,9 mmol/l.

Pediatrična populacija

Ocena linearne rasti (telesne višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih značilnosti spolnega dozorevanja po Tannerjevi razvrstitvi pri pediatričnih bolnikih v starosti od 10 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejena na obdobje enega leta. Po 52 tednih zdravljenja študija ni pokazala vpliva na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1).

Izkušenj iz kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih je malo, dolgoročni učinki rosuvastatina (> 1 leto) na puberteto pa niso znani.

V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, ki so 52 tednov jemali rosuvastatin, so > 10-kratno zvišanje nad ULN kreatin-kinaze in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti opažali pogosteje kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Laktoza: To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Azo barvila: To zdravilo vsebuje tudi barvili alurno rdeče AC (E129) in sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ciklosporin:

Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila 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 se zdravijo z antagonisti vitamina K (npr. varfarinom ali drugimi kumarinskimi antikoagulantami), se lahko na začetku zdravljenja z zdravilom Rosuvastatin Aurobindo ali pri postopnem povečevanju njegovega odmerka, enako kot pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA-reduktaze, poveča mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa (INR - *International Normalised Ratio*). Vrednost INR se lahko zniža, če prekinemo zdravljenje z zdravilom Rosuvastatin Aurobindo ali če se zmanjša njegov odmerek. V takem primeru je zaželeno spremljanje vrednosti INR.

Ezetimib: Sočasna uporaba rosuvastatina in ezetimiba ni vplivala na vrednosti AUC ali C_{max} obeh zdravil. Vendar medsebojnih farmakodinamičnih interakcij v smislu neželenih učinkov ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov: Pri sočasni uporabi rosuvastatina in gemfibrozila sta C_{max} in AUC rosuvastatina dvakrat večja (glejte poglavje 4.4). Na osnovi podatkov specifičnih študij medsebojnega delovanja ni pričakovati farmakokinetično pomembnih interakcij s fenofibratom, vendar se farmakodinamične interakcije lahko pojavijo. Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA-reduktaze in gemfibrozila, fenofibrata, drugih fibratov in niacina (nikotinske kisline) v odmerkih, ki zmanjšujejo koncentracijo lipidov (> ali enaka 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije najverjetneje zato, ker lahko tudi sami povzročajo miopatijo. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi fibratov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Tudi ti bolniki morajo začeti zdravljenje s 5 mg odmerkom.

Proteazni zaviralci: Čeprav natančen mehanizem medsebojnega delovanja ni znan, sočasna uporaba proteaznih zaviralcev in rosuvastatina lahko privede do velikega povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu. V farmakokinetični študiji je sočasno uporabo 20 mg rosuvastatina in kombiniranega zdravila z dvema proteaznima zaviralcema (400 mg lopinavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih spremljalo dvakratno povišanje vrednosti $AUC_{(0-24)}$ in petkratno povišanje vrednosti C_{max} rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja. Zato pri

bolnikih, okuženih s HIV, ki jemljejo proteazne zaviralce, sočasno jemanje rosuvastatina ni priporočeno (glejte tudi poglavje 4.4).

Antacid:

Pri sočasni uporabi rosuvastatina in antacidne suspenzije, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša za približno 50 %. Zmanjšanje je bilo manjše, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju rosuvastatina. Klinični pomen omenjene interakcije ni bil raziskan.

Eritromicin: Sočasna uporaba rosuvastatina in eritromicina je $AUC_{(0-t)}$ rosuvastatina zmanjšala za 20 %, C_{max} pa za 30 %. Interakcija je morda posledica povečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje:

Pri sočasni uporabi rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se AUC etinilestradiola poveča za 26 %, norgestrela pa za 34 %. Povišanje plazemskih vrednosti je potrebno upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov o ženskah, ki sočasno uporabljajo rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni na voljo, zato možnosti podobnega učinka ni mogoče izključiti. Kljub temu je bila omenjena 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 *in vitro* in *in vivo* študijah so ugotovili, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) ni. Pri sočasni uporabi itrakonazola (zaviralca CYP3A4) in rosuvastatina se AUC rosuvastatina poveča za 28 %, kar pa ni klinično pomembno. Interakcij, ki bi bile posledica presnove s citokromom P450, zato ni pričakovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Rosuvastatin Aurobindo je v nosečnosti in v obdobju dojenja kontraindicirana.

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za razvoj ploda, morebitno tveganje zaviranja HMG-CoA-reduktaze pretehta koristi zdravljenja v nosečnosti. V študijah na živalih so ugotovili, da so dokazi o škodljivem vplivu na sposobnost razmnoževanja maloštevilni (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Rosuvastatin Aurobindo zanosi, mora z jemanjem nemudoma prenehati.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

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

Neželeni učinki so glede na pogostnost razdeljeni na: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivostne reakcije, tudi angioedem

Bolezni endokrinega sistema

pogosti: sladkorna bolezen¹

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol, omotica

Bolezni prebavil

pogosti: zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu

redki: pankreatitis

Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaj, pruritus in koprivnica

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: mialgija

redki: miopatija (vključno z miozitisom) in rabdomioliza

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija

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

Tako kot velja za druge zaviralce HMG-CoA-reduktaze, je pojavnost neželenih učinkov pri uporabi rosuvastatina povezana z odmerkom.

Vpliv na ledvice:

Pri bolnikih, ki so dobivali 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 oziroma v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri < 1 % bolnikov v nekem trenutku med zdravljenjem z odmerki 10 mg in 20 mg, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše povečanje 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 izzvenela ob nadaljevanju zdravljenja. Pri pregledu podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja do danes

niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno oziroma napredujočo boleznijo ledvic.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, podatki iz kliničnih preskušanj pa kažejo na majhno pogostnost.

Vpliv na skeletno mišičje:

Pri jemanju rosuvastatina so pri bolnikih opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo z akutno ledvično odpovedjo in brez nje, pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg.

Vrednost kreatin-kinaze se je povišala skladno z velikostjo odmerka pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo povišanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost kreatin-kinaze povišana (> 5x ULN), je treba z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra:

Serumska vrednost transaminaz se je pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin – tako kot pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA-reduktaze – povišala skladno z velikostjo odmerka. V večini primerov je bilo povečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Izkušnje v obdobju trženja:

Poleg zgoraj navedenega so po prihodu zdravila na trg pojavili še naslednji neželeni učinki rosuvastatina:

Bolezni živčevja

zelo redki: polinevropatija, izguba spomina

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

neznana: kašelj, dispneja

Bolezni prebavil:

neznana: diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

zelo redki: zlatenica, hepatitis

redki: zvišane vrednosti jetrnih transaminaz

Bolezni kože in podkožja

neznana: Stevens-Johnsonov sindrom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

zelo redki: artralgijska

Bolezni sečil

zelo redki: hematurija

Motnje reprodukcije in dojk

zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

neznana: edem

Naslednji neželeni učinki so opisani pri nekaterih statinih:

- depresija,
- motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami,
- spolna disfunkcija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- težave s kitami, pri katerih včasih prihaja do zapletov s pretrganjem.

Število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih neželenih učinkih na ledvice in resnih neželenih učinkih na jetra (ki se nanašajo predvsem na zvišane vrednosti jetrnih transaminaz) je večje pri odmerku 40 mg.

Pediatrična populacija: V 52-tedenskem kliničnem preskušanju so > 10-kratno zvišanje nad ULN kreatin-kinaze in mišične simptome po telesni vadbi ali intenzivnejši telesni dejavnosti pri otrocih in mladostnikih opažali pogosteje kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4). V drugih pogledih so bile varnostne značilnosti rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podobne kot pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko, po potrebi je treba uvesti podporne ukrepe. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednost kreatin-kinaze. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG CoA

Oznaka ATC: C10A A07

Mehanizem delovanja

Rosuvastatin je selektiven in kompetitiven zaviralec HMG-CoA-reduktaze, 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 vrednosti holesterola.

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

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter poviša vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan na HDL (neHDL), holesterola VLDL, trigliceridov vezanih na VLDL in zvišuje raven ApoA- I (glejte preglednico 1). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL in ApoB/ApoA-I.

Preglednica 1: Učinkovitost 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	TG	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 v prvem tednu zdravljenja, 90 % največjega učinka pa v 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 bolnikih in pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih študije 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: 4,8 mmol/l). Okoli 80 % bolnikov, ki so se zdravili z 10 mg zdravila, je po EAS doseglo ciljno vrednost za holesterol LDL (< 3 mmol/l).

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

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

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

V multicentrični, dvojno slepi s placebom primerjani klinični študiji (METEOR) so 984 preiskovancev starih med 45 in 70 let, z majhnim tveganjem za pojav srčno-žilne bolezni (opredeljeno tveganje po Framinghamski študiji < 10 % v 10 letih) in povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), a s subklinično aterosklerozo (ugotovljeno z merjenjem debeline karotidne arterije (CIMT - *Carotid Intima Media Thickness*)), za dve leti randomizirali bodisi na 40 mg rosuvastatina enkrat na dan bodisi na placebo. Rosuvastatin je v

primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene CIMT na 12 mestih karotidne arterije za $-0,0145$ mm/leto (95 % CI: $-0,0196$ do $-0,0093$; $p < 0,0001$). V skupini z rosuvastatinom je bila sprememba v primerjavi z izhodiščem $-0,0014$ mm/leto ($-0,12$ %/leto (neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je dobivala placebo, bolezen značilno napredovala za $+0,0131$ mm/leto (1,12 %/leto ($p < 0,0001$)). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za srčno-žilne bolezni. Skupina preiskovancev, ki je bila vključena v študijo METEOR, je imela nizko tveganje za pojav srčno-žilne bolezni in ne predstavlja ciljne skupine za zdravljenje z rosuvastatinom v odmerku 40 mg. Odmerek 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesteremijo in z velikim tveganjem za razvoj srčno-žilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi:

V intervencijskem preskušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER) so vpliv rosuvastatina na pojavnost večjih dogodkov aterosklerozne srčno-žilne bolezni ocenili pri 17.802 moških (50 let) in ženskah (60 let).

Udeležence študije so randomizirali na placebo ($n = 8.901$) ali 20 mg rosuvastatina ($n = 8.901$) enkrat na dan, v povprečju pa so jih spremljali 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 in z izhodiščno framinghamsko oceno tveganja > 20 % (1.558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka smrti zaradi srčno-žilnega vzroka, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,028$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1.000 bolnikov-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost je v tej skupini z velikim tveganjem ostala nespremenjena ($p = 0,193$). V post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9.302 preiskovancev) in z izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let) so med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka smrti zaradi srčno-žilnega vzroka, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$). Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1.000 bolnikov-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost je v tej skupini z velikim tveganjem ostala nespremenjena ($p = 0,076$).

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

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični s placebom primerjani 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, stari od 10 do 17 let (s stopnjo od II do V po Tannerju, dekleta vsaj 1 leto po menarhi) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

prejemali 5 mg, 10 mg ali 20 mg rosuvastatina na dan ali placebo, 12 tednov, potem pa so vsi 40 tednov dobivali rosuvastatin vsak dan. 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 V. približno 25 %.

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

Na koncu 40-tedenske odprte faze s titriranjem do ciljne vrednosti je z odmerkom do največ 20 mg enkrat na dan 70 od 173 bolnikov (40,5 %) doseglo ciljno vrednost holesterola LDL manj kot 2,8 mmol/l.

Po 52 tednih zdravljenja študija ni pokazala učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4). Izkušeni iz kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih je malo, dolgoročni vplivi rosuvastatina (> 1 leto) na puberteto pa niso znani. To preskušanje (n = 176) ni bilo primerno za primerjavo redkih neželenih učinkov zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Plazemska koncentracija rosuvastatina je največja približno pet ur po peroralnem zaužitju zdravila. Absolutna biološka uporabnost je približno 20 %.

Porazdelitev

Rosuvastatin se obsežno prevzame v jetra, v katerih tudi nastaja največ holesterola in očistka holesterola LDL. Porazdelitveni volumen rosuvastatina je približno 134 l. Na plazemske beljakovine se ga veže približno 90 %, v glavnem na albumin.

Biotransformacija

Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). V študijah o presnovi *in vitro* so na človeških jetrnih celicah 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-demetilni in laktonski presnovek. N-demetilni 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 HMG-CoA-reduktaze.

Izločanje

Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči v urin. Približno 5 % se ga v urin izloči v nespremenjeni obliki. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečanjem odmerka ne poveča. Geometrijski srednji plazemski očistek znaša okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih HMG-CoA-reduktaze sodeluje tudi pri prevzemu rosuvastatina v jetra membranski prenosnik OATP-C. Ta prenosnik je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

Linearnost

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se povečuje proporcionalno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se v primeru večkratnega odmerjanja na dan ne spremenijo.

Posebne populacije:

Starost in spol

Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Farmakokinetika rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je bila podobna kot pri odraslih prostovoljcih (glejte »Pediatrična populacija« spodaj).

Rasa

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

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-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, koncentracija N-demetilnega 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, niso dokazali povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu 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 izkušenj s preiskovanci, ocenjenimi z več kot 9 točkami po Child-Pughovi lestvici.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični parametri pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 let, niso povsem opredeljeni. Majhna farmakokinetična študija z rosuvastatinom (v obliki tablet) pri 18 pediatričnih bolnikih je pokazala, da se izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih lahko primerja z izpostavljenostjo pri odraslih bolnikih. Poleg tega rezultati kažejo, da velikih odklonov od sorazmernosti odmerka ni pričakovati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in karcinogenega delovanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifičnih testiranj učinkov na hERG niso ovrednotili. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah pri ljudeh niso opazili, 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 z učinki v 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 učinke na sposobnost razmnoževanja in razvoja, ki so se kazali z manjšo velikostjo legla, manjšo telesno maso in krajšim preživetjem mladičev, in sicer pri odmerkih, ki so bili toksični za samice matere in po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
celuloza, mikrokristalna
krosповidon (vrsta B)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza(15cP) (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
alurno rdeče AC (E129)
sončno rumeno FCF (E110)
indigotin (E132)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Rosuvastatin Aurobindo filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz poliamida/Al/PVC/aluminija in v HDPE platenke s pokrovčkom iz polipropilena.

Velikosti pakiranja:

Pretisni omoti: 15, 20, 28, 30, 60, 98 in 100

HDPE : 30, 100 in 500

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1913
Malta

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

5363-I-2473/12 (5 mg – 28 tablet v pretisnem omotu)
5363-I-2474/12 (5 mg – 30 tablet v platenki)
5363-I-2475/12 (10 mg – 28 tablet v pretisnem omotu)
5363-I-2476/12 (10 mg – 30 tablet v platenki)
5363-I-2477/12 (20 mg – 28 tablet v pretisnem omotu)
5363-I-2478/12 (20 mg – 30 tablet v platenki)
5363-I-2479/12 (40 mg – 28 tablet v pretisnem omotu)
5363-I-2480/12 (40 mg – 30 tablet v platenki)

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

04.12.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.06.2012