

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vosustat 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena tableta vsebuje 91,440 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

okrogla, rumenkasta, bikonveksna tableta z vtisnjeno oznako "10" na eni strani in "15" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Primarna hiperholesterolemija (tip IIa) ali mešana dislipidemija (tip IIb) - kot dodatek k dieti, kadar odziv nanjo ali na druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, hujšanje) ni zadovoljiv.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija - kot dodatek k dieti in drugim oblikam zdravljenja za zmanjšanje vrednosti lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti ukrepi niso primerni.

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov

Preprečevanje večjih srčnožilnih dogodkov pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da imajo veliko tveganje prvega srčnožilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k odpravljanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja je treba 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 nanj ter veljavnimi smernicami.

Bolniki lahko zdravilo Vosustat zaužijejo kadarkoli tekom dneva, s hrano ali brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ali 10 mg peroralno 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 reduktaze HMG-CoA. Pri izbiri začetnega odmerka je treba upoštevati ravni holesterola posameznega bolnika in njegovo tveganje za nadaljnji razvoj srčnožilnih bolezni kot tudi možno tveganje za neželene učinke (glejte spodaj). Odmerek se po potrebi lahko 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

manjšimi odmerki (glejte poglavje 4.8) naj končna titracija do največjega odmerka 40 mg pride v poštev le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo z velikim tveganjem za razvoj srčnožilnih bolezni (še posebej 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 40-mg odmerka je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

Preprečevanje srčnožilnih dogodkov

V študiji zmanjševanja tveganja za srčnožilne dogodke je bil uporabljen odmerek 20 mg na dan (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Uporabo pri otrocih mora nadzorovati zdravnik specialist.

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, zato zdravila Vosustat ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 10 let.

Uporaba pri starostnikih

Začetni odmerek 5 mg se priporoča pri bolnikih, starejših od 70 let (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (kreatininski očistek < 60 ml/min) se priporoča začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je uporaba zdravila Vosustat kontraindicirana v vseh odmerkih (glejte poglavje 4.3 in poglavje 5.2).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 točkami ali manj po Child-Pugh-ovi lestvici, ni zvečala. Povečala pa se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pugh-ovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje jeter (glejte poglavje 4.4). Ni izkušenj z uporabo zdravila pri bolnikih z vrednostjo nad 9 točk po Child-Pugh-ovi lestvici. Uporaba zdravila Vosustat je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila večja pri Azijcih (glejte poglavje 4.3, poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Priporočeni začetni odmerek za bolnike azijskega porekla je 5 mg. Uporaba 40-mg odmerkov je pri teh bolnikih kontraindicirana.

Genetski polimorfizem

Znano je, da so specifični tipi genetskega polimorfizma lahko povezani z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, za katere je znano, da imajo takšne specifične tipe polimorfizma, je priporočljiva uporaba manjšega dnevnega odmerka rosuvastatina.

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

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

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

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat za različne prenašalne proteine (npr. organski anionski prenašalni polipeptid OATP1B1 in protein odpornosti za raka dojke BCRP - “*breast cancer resistance protein*”). Tveganje za miopatijo (vključno z rhabdomiolizo) je večje, če se rosuvastatin uporablja sočasno z nekaterimi

zdravili, ki lahko zaradi interakcij s temi prenašalnimi proteini povišajo koncentracijo rosuvastatina v plazmi (npr. ciklosporin in nekateri zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali s tipranavirjem; glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če je le mogoče, je treba razmisliti o uporabi drugih zdravil, po potrebi pa je treba razmisliti tudi o začasni prekinitvi zdravljenja z rosuvastatinom. Če se sočasni uporabi teh zdravil skupaj z rosuvastatinom ne da izogniti, je treba skrbno presoditi o koristih in tveganjih sočasnega zdravljenja in razmisliti o ustrezni prilagoditvi odmerka rosuvastatina (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Vosustat je kontraindicirana:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na rosuvastatin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, tudi nepojasnjeno trajnejšim zvečanjem vrednosti serumskih aminotransferaz in kakršnimkoli zvečanjem vrednosti serumskih aminotransferaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (*upper limit of normal* - ULN),
- pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min [0,5 ml/s]),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske metode.

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 (kreatininski očistek < 60 ml/min [1 ml/s]),
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih obolenj,
- anamneza predhodnega toksičnega delovanja drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice,
- zloraba alkohola,
- stanja, kjer se lahko pojavijo povečane plazemske koncentracije zdravila,
- bolniki azijskega porekla,
- 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 proteinurija prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih ledvičnih dogodkih med uporabo zdravila po prihodu na trg je večje pri odmerku 40 mg. Med rutinskim spremljanjem 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 reduktaze HMG-CoA so zelo redko poročali o primerih rabdomiolize. Pri kombinirani uporabi je potrebna previdnost, saj farmakodinamičnih interakcij ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5).

Kot tudi pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o rabdomiolizi, povezani z rosuvastatinom, po začetku trženja večje pri odmerku 40 mg.

Merjenje koncentracije kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po napornem razgibanju ali če obstaja drug možen vzrok

zvečanja vrednosti CK, ki lahko vpliva na laboratorijski izvid. Če je izhodiščna vrednost CK bistveno zvišana ($> 5x$ ULN), je treba test za potrditev izvida ponoviti čez pet do sedem dni. Če je tudi tedaj izhodiščna vrednost CK $> 5x$ ULN, se zdravljenja ne sme uvesti.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi zdravilo Vosustat predpisati zelo previdno bolnikom, pri katerih obstajajo dejavniki, ki lahko vplivajo na pojav miopatije/rabdomiolize. Taki dejavniki so:

- ledvična okvara,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih motenj,
- anamneza predhodnega toksičnega delovanja drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice,
- zloraba alkohola,
- starost več kot 70 let,
- stanja, kjer se lahko pojavijo povišane plazemske koncentracije zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba presoditi, kako nevarno bi bilo zdravljenje in kolikšna bi bila njegova korist, bolnika pa je priporočljivo klinično spremljati. Če so izhodiščne vrednosti CK bistveno zvišane ($> 5x$ ULN), se zdravljenja ne sme uvesti.

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, o tem nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri teh bolnikih je treba določiti vrednost CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je vrednost CK bistveno zvišana ($> 5x$ ULN) ali če so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost CK $\leq 5x$ ULN). Če simptomi izzvenijo in se vrednost CK normalizira, je treba presoditi, ali bolnik spet lahko začne dobivati najmanjši odmerek zdravila Vosustat ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA; v tem primeru ga je treba skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Med ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom, so poročali o zelo redkih primerih imunsko pogojene nekrotizirajoče miopatije. Za imunsko pogojeno nekrotizirajočo miopatijo je klinično značilna oslabelost proksimalnih mišic in zvišana vrednost serumske kreatin-kinaze, ki tudi po prekinitvi zdravljenja s statini ne izzveni.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno z rosuvastatinom prejelo še druga zdravila, niso dokazali zvečanja vpliva rosuvastatina na skeletne mišice. Zvečala pa se je pojavnost miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA in derivate fibrinske kisline, vključno z gemfibrozilom, ciklosporin, nikotinsko kislino, azolne antimikotike, zaviralce proteaz in makrolidne antibiotike. Gemfibrozil zveča tveganje za pojav miopatije ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z rosuvastatinom in gemfibrozilom ni priporočljivo. Skrbno je treba presoditi, kolikšna je korist kombinirane uporabe rosuvastatina in fibratov ali niacina in kolikšno morebitno tveganje. Uporaba 40-mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi s fibrati (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8).

Zdravila Vosustat ne smejo jemati bolniki s hudo akutno boleznijo, ki bi utegnila biti miopatija ali bi lahko povzročila razvoj ledvične odpovedi zaradi rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, telesna poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

Vpliv na jetra

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

Priporočamo, da se teste za ugotavljanje delovanja jeter opravi pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku. Zdravljenje z zdravilom Vosustat je treba prekiniti ali pa njegov odmerek zmanjšati, če serumske vrednosti aminotransferaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih jetrnih dogodkih (predvsem o zvišanih vrednostih jetrnih aminotransferaz) 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 uporabe zdravila Vosustat najprej zdraviti osnovno bolezen.

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je sistemska izpostavljenost rosuvastatinu pri Azijcih večja od izpostavljenosti pri belcih (glejte poglavje 4.2, poglavje 4.3 in poglavje 5.2).

Zaviralci proteaz

Pri osebah, ki so rosuvastatin prejemale sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so poročali o večji sistemski izpostavljenosti rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki se zdravijo z zaviralci proteaz, je treba razmisliti tako o koristi zmanjšanja vrednosti lipidov z uporabo rosuvastatina kot tudi o možnem povišanju plazemskih koncentracij rosuvastatina po uvedbi in postopnem povečevanju odmerka rosuvastatina pri sočasnem zdravljenju z zaviralci proteaz.

Sočasno zdravljenje z zaviralci proteaz ni priporočljivo, razen če se odmerek rosuvastatina ustrezno prilagodi (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Intoleranca za laktozo

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

Intersticijska pljučna bolezen

O posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni so poročali pri uporabi nekaterih statinov, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Kaže se lahko kot dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da lahko statini kot skupina zdravil zvišajo vrednost glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo stopnjo hiperglikemije, ko je potrebno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. To tveganje pa odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja z uporabo statinov, zato ne bi smelo biti razlog za prekinitev zdravljenja s statini. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (vrednost glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks telesne mase > 30 kg/m², zvišana vrednost trigliceridov, visok krvni tlak), je treba nadzirati tako klinično kot z biokemijskimi preiskavami v skladu z nacionalnimi smernicami.

V študiji JUPITER navajajo, da je bila celotna pojavnost sladkorne bolezni pri uporabi rosuvastatina 2,8 %, pri uporabi placeba pa 2,3 %, predvsem pri bolnikih z vrednostjo glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci prenašalnih proteinov: Rosuvastatin je substrat za nekatere prenašalne proteine, vključno z jetrnim absorptivnim prenašalcem OATP1B1 in ekskretornim prenašalcem BCRP. Pri sočasni uporabi rosuvastatina in zdravil, ki zavirajo te prenašalne proteine, se koncentracije rosuvastatina v plazmi lahko povišajo, kar pomeni večje tveganje za razvoj miopatije (glejte poglavja 4.2, 4.4 in preglednico 1 v poglavju 4.5).

Ciklosporin: Pri sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in s ciklosporinom so bile vrednosti AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večje kot pri zdravih prostovoljcih (glejte preglednico 1). Pri bolnikih, ki se zdravijo s ciklosporinom, je sočasna uporaba rosuvastatina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba ni vplivala na plazemske koncentracije ciklosporina.

Zaviralci proteaz: Natančen mehanizem medsebojnega delovanja sicer ni znan, vendar pa se pri sočasni uporabi zaviralca proteaz lahko izpostavljenost rosuvastatinu močno poveča (glejte preglednico 1). Na primer, v farmakokinetični študiji se je pri sočasni uporabi rosuvastatina v odmerku 10 mg in kombinacije dveh zaviralcev proteaz (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih vrednost AUC rosuvastatina v stanju dinamičnega ravnovesja povečala približno za trikrat, vrednost C_{max} pa za sedemkrat. Rosuvastatin se lahko skupaj z nekaterimi kombinacijami zaviralcev proteaz uporablja le po skrbnem razmisleku o ustrezni prilagoditvi odmerka rosuvastatina na osnovi pričakovane povečane izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in preglednico 1 v poglavju 4.5).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Pri sočasni uporabi rosuvastatina in gemfibrozila sta bili vrednosti C_{max} in AUC rosuvastatina dvakrat večji (glejte poglavje 4.4).

Na osnovi podatkov iz 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 enakih 1 g/dan), se poveča tveganje za pojav miopatije, najverjetneje zato, ker lahko tudi sami povzročijo 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.

Ezetimib: Pri sočasni uporabi 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba se je vrednost AUC rosuvastatina pri osebah s hiperholesterolemijo povečala za 1,2-krat (preglednica 1). Vendar farmakodinamičnih interakcij, v smislu neželenih učinkov, med rosuvastatinom in ezetimibom ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Antacidi: Pri sočasni uporabi rosuvastatina in antacidne suspenzije, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se je plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjšala za približno 50 %. Učinek je bil blažji, kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju rosuvastatina. Klinični pomen te interakcije ni bil raziskan.

Eritromicin: Pri sočasni uporabi rosuvastatina in eritromicina se je vrednost AUC rosuvastatina zmanjšala za 20 %, C_{max} pa za 30 %. Interakcija je morda posledica zvečanja motilitete črevesa, ki jo povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450: V študijah *in vitro* ter *in vivo* so ugotovili, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Interakcij, ki so posledica presnove s citokromom P450, zato ni pričakovati. Klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4) niso opazili.

Interakcije, zaradi katerih je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi (glejte tudi preglednico 1): Ko je treba rosuvastatin uporabljati skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek rosuvastatina prilagoditi. Zdravljenje z rosuvastatinom je treba uvesti v odmerku 5 mg enkrat na dan, če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje. Največji dnevni odmerek rosuvastatina je treba prilagoditi tako, da pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu ne bo presegla izpostavljenosti pri uporabi rosuvastatina v dnevnem odmerku 40 mg brez sočasne uporabe drugih zdravil, ki medsebojno delujejo z rosuvastatinom, na primer: 20-mg odmerek rosuvastatina pri sočasni uporabi z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10-mg odmerek rosuvastatina v kombinaciji z atazanavirjem/ritonavirjem (3,1-kratno povečanje).

Preglednica 1. Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (AUC; navedeno po padajočem obsegu) iz objavljenih kliničnih preskušanj		
Režim odmerjanja zdravila, ki medsebojno deluje z rosuvastatinom	Režim odmerjanja rosuvastatina	Sprememba vrednosti AUC rosuvastatina*
ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-krat ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-krat ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-krat ↑
gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-krat ↑
eltrombopag 75 mg 1x/dan, 10 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-krat ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-krat ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-krat ↑
dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-krat ↑
itakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-krat ↑ ^{**}
ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg 1x/dan, 14 dni	1,2-krat ↑ ^{**}
fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
silimarin 140 mg 3x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	↔
fenofibrat 67 mg 3x/dan, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
rifampicin 450 mg 1x/dan, 7 dni	20 mg, enkratni odmerek	↔
ketokonazol 200 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
flukonazol 200 mg 1x/dan, 11 dni	80 mg, enkratni odmerek	↔
eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	28 % ↓
baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47 % ↓
<p>* Podatek, naveden v obliki x-kratne spremembe, predstavlja enostavno razmerje med sočasno uporabo rosuvastatina skupaj z drugim zdravilom in uporabo rosuvastatina samega. Podatek, naveden v obliki % spremembe, predstavlja % razliko v primerjavi z uporabo rosuvastatina samega. Povečanje je prikazano kot "↑", brez sprememb kot "↔", zmanjšanje pa kot "↓".</p> <p>** Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina. V tabeli je navedeno najpomembnejše razmerje. 1x/dan = enkrat na dan; 2x/dan = dvakrat na dan; 3x/dan = trikrat na dan; 4x/dan = štirikrat na dan</p>		

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Antagonisti vitamina K: Enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA se pri bolnikih, ki na začetku zdravljenja z rosuvastatinom ali pri postopnem povečevanju njegovega odmerka prejema antagoniste vitamina K (npr. varfarin ali druge kumarinske antikoagulate), lahko zviša INR (mednarodno umerjeno razmerje protrombinskega časa). Vrednost INR se lahko zniža, če prekinemo zdravljenje z rosuvastatinom ali če se zmanjša njegov odmerek. V takšnih primerih je zaželeno ustrezno spremljanje INR.

Peroralni kontraceptivi/nadomestno hormonsko zdravljenje: Pri sočasni uporabi rosuvastatina in peroralnih kontraceptivov se je vrednost AUC etinilestradiola zvečala za 26 %, norgestrela pa za

34 %. Zvečanje teh plazemskih vrednosti je treba upoštevati pri določanju odmerkov peroralnih kontraceptivov. Farmakokinetičnih podatkov pri ženskah, ki sočasno uporabljajo rosuvastatin in nadomestno hormonsko zdravljenje, ni, a možnosti podobnega učinka ne moremo izključiti. Kljub temu je bila 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.

Pediatrična populacija: Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Obseg medsebojnega delovanja pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Vosustat 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 razvoj plodu, možno tveganje, povezano z zaviranjem reduktaze HMG-CoA, pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz študij pri živalih so na voljo omejeni podatki o vplivu na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, ga mora takoj prenehati uporabljati.

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

4.7 Vplivi 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 pa je malo verjetno, da bi vplival na te sposobnosti. Med vožnjo 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. Iz nadzorovanih kliničnih preskušanj je bilo zaradi pojava neželenih učinkov izključenih manj kot 4 % bolnikov, ki so se zdravili z rosuvastatinom.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Na osnovi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj z uporabo zdravila po prihodu na trg je v preglednici v nadaljevanju predstavljen profil neželenih učinkov rosuvastatina. Neželeni učinki so navedeni po pogostnosti in organskih sistemih.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki na osnovi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj z uporabo zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			trombocitopenija		

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	<i>sladkorna bolezen¹</i>				
<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotica			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija, motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost, navzea, abdominalna bolečina		vnetje trebušne slinavke		driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		srbenje, izpuščaj in urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom) in rabdomioliza	artralgija	imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija, motnje kit, včasih povezane z zapletom, kot je ruptura
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				ginekomastija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edem

¹ Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišana vrednost trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Tako kot velja za druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, so tudi pri uporabi rosuvastatina neželeni učinki povezani z velikostjo odmerka.

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 s stopnje "0" ali "v sledeh" na stopnjo "++" ali več se je pojavila pri < 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10-mg in JAZMP – IA/014/G – 04.04.2014

20-mg odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40-mg odmerke. Manjše zvečanje s stopnje "0" ali "v sledeh" na "+" se je pojavilo pri 20-mg odmerkih. V večini primerov se je proteinurija ob nadaljevanju zdravljenja sama od sebe ublažila ali izginila. Pri pregledu podatkov iz kliničnih preskušanj in izkušenj po prihodu zdravila na trg do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

Hematurijo so opazili pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, vendar podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pogostnost.

Vpliv na skeletno mišičje: Pri bolnikih, ki so se zdravili z rosuvastatinom, so pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg, opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo (vključno z miozitisom) in v redkih primerih tudi rabdomiolizo z akutno odpovedjo ledvic ali brez nje. Vrednost CK se je v skladu z velikostjo odmerka zvišala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin. V večini primerov je bilo zvišanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če so vrednosti CK zvišane (> 5x ULN), je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra: Serumska vrednost aminotransferaz se je pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin - tako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA - v skladu z velikostjo odmerka zvišala. V večini primerov je bilo zvišanje blago, asimptomatsko in prehodno.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi nekaterih statinov:

- spolna disfunkcija,
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Število poročil o pojavu rabdomiolize, resnih ledvičnih dogodkov in resnih jetrnih dogodkov (predvsem o zvišanju vrednosti jetrnih aminotransferaz) je večje pri odmerku 40 mg.

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 kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko, po potrebi se uvede podpirne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednost CK. Hemodializa verjetno ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10AA07

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 prekurzor holesterola.

Rosuvastatin deluje predvsem v jetrih, ciljnim organu zmanjševanja vrednosti holesterola.

Rosuvastatin zvišuje 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 zmanjšuje zvišano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter povečuje vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan na HDL (ne-HDL), holesterola VLDL, trigliceridov, vezanih na VLDL, in zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/HDL ter razmerje ApoB/ApoA-I.

Preglednica 3. Učinkovitost odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (tipa IIa in IIb) (prilagojeni povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost)

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

Terapevtski učinek se pojavi prvi teden zdravljenja, 90 % največjega učinka pa 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 bolnikih s sladkorno boleznijo) ali pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih raziskav 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 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 20–40-mg odmerki rosuvastatina. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

V kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov je rosuvastatin v kombinaciji 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 koronarno srčno bolezen (opredeljeno kot 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 intime-medije karotidne arterije), naključno razvrstili na odmerjanje 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo za dve leti. Rosuvastatin je v primerjavi s placebom značilno upočasnil napredovanje največje izmerjene debeline intime-medije karotidne arterije (CIMT - *Carotid Intima Media Thickness*) na 12 mestih

karotidne arterije za $-0,0145$ mm/leto [95 % interval zaupanja (IZ) $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. V skupini z rosuvastatinom je bila letna sprememba v primerjavi z izhodiščem $-0,0014$ mm/leto ($-0,12$ %/leto (neznačilna razlika)), medtem ko je v skupini, ki je prejela placebo, bolezen značilno napredovala $+0,0131$ mm/leto ($1,12$ %/leto ($p < 0,0001$)). Do sedaj še ni bilo dokazane neposredne povezave med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za srčnožilne dogodke. Pri skupini preiskovancev, ki je bila vključena v študijo METEOR, je obstajalo majhno tveganje za koronarno srčno bolezen, zato ta skupina ne predstavlja ciljnih skupin za zdravljenje s 40 mg rosuvastatina. Odmerek 40 mg se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo in z velikim tveganjem za razvoj srčnožilne bolezni (glejte poglavje 4.2).

Utemeljitev za uporabo statinov v primarni preventivi: V intervencijskem preskušanju za oceno rosuvastatina (JUPITER) so vpliv rosuvastatina na pojavljanje večjih dogodkov aterosklerotične srčnožilne 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 enkrat na dan ($n = 8.901$) in jih spremljali povprečno 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je v skupini z rosuvastatinom znižala za 45 % v primerjavi s skupino s placebom ($p < 0,001$).

Pri post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem, ki so imeli izhodiščno Framinghamsko oceno tveganja > 20 % (1.558 preiskovancev), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka, to je srčnožilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,028$) pri zdravljenju z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1.000 bolnikov-let je bilo 8,8. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,193$). Pri post hoc analizi podskupine preiskovancev z velikim tveganjem (skupaj 9.302 preiskovanca), ki so imeli izhodiščno oceno tveganja SCORE 5 % (ekstrapolirano, da so zajeti tudi preiskovanci, starejši od 65 let), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje kombiniranega opazovanega dogodka srčnožilne smrti, možganske kapi in miokardnega infarkta ($p = 0,0003$) med zdravljenjem z rosuvastatinom v primerjavi s placebom. Absolutno zmanjšanje tveganja deleža dogodkov na 1.000 bolnikov-let je bilo 5,1. Celotna umrljivost se v tej skupini z velikim tveganjem ni spremenila ($p = 0,076$).

V preskušanju JUPITER je raziskovano zdravilo zaradi neželenega učinka nehalo uporabljati 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 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).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Plazemska koncentracija rosuvastatina je najvišja približno pet ur po 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.

Biotransformacija: Presnova rosuvastatina je omejena (približno 10 %). V študijah presnove *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 ugotovljena presnovka sta N-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Rosuvastatin je sam odgovoren za več kot 90 % aktivnosti v krvi krožečega zaviralca reduktaze

HMG-CoA.

Izločanje: Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana zdravilna 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 traja približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se z zvečanjem odmerka ne podaljša. Geometrijski srednji plazemski očistek znaša okoli 50 litrov/uro (koeficient variacije: 21,7 %). Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA sodeluje tudi pri privzemu rosuvastatina v jetra membranski prenašalec OATP-C. Ta prenašalec je pomemben pri izločanju rosuvastatina skozi jetra.

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

Posebne populacije:

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

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

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

Jetrna insuficienca: V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, niso dokazali zvečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pugh-ovi lestvici. Pri dveh preiskovancih, ocenjenih z 8 in 9 točkami po Child-Pugh-ovi 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-Pugh-ovi 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. Neželene 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 z učinki v žolčniku, pri psih, niso pa jih opazili pri opicah. Poleg tega so pri uporabi večjih odmerkov pri opicah in psih opazili toksične učinke na testise. Pri podganah so ugotovili toksičen vpliv 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 pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (tipa 102)
laktoza monohidrat
krospovidon tipa A
magnezijev stearat

Obloga tablete Opadry II Yellow 31K38097

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
kinolinsko rumeno (E104)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omoti iz PA/aluminija/PVC//aluminijaste folije s po 28, 30, 56, 98 filmsko obloženimi tabletami

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Praga 7, Holešovice, Jankovcova 1569/2c, PSČ 170 00
Češka

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10 mg: škatla z 28 tabletami (4 x 7 tablet v pretisnem omotu): 5363-I-1471/11

9. DATUM PRIDOBITVE/ PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.07.2010

JAZMP – IA/014/G – 04.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.04.2014