

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja/Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Route of administration</u>
Ausztria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Ausztria	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Belgium	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Dánia	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dánia	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Finnország	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finnország	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Franciaország	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Franciaország	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Görögország	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Görögország	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja/Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Route of administration</u>
Izland	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Dánia	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Írország	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU Anglia Egyesült Királyság	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Olaszország	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Hollandia	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Luxemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgium	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Hollandia	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Hollandia	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Portugália	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja/Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Route of administration</u>
	Valejas 2745-663 Barcarena Portugália				
Svédország	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Svédország	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use
Egyesült Királyság	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Egyesült Királyság	Crestor	5 mg	Filmréteggel bevont tabletták	oral use

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A TERMÉKJELLEMZŐK ÖSSZEFOGLALÁSA MÓDOSÍTÁSÁNAK AZ EMEA ÁLTALI INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ 5 mg-os CRESTOR TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (lásd az I. mellékletet)

A 10 mg-os rosuvastatin (Crestor) a tagállamok zömében kezdő és fenntartó adagként engedélyezett, elfogadható kockázat/haszon arány mellett. A klinikai vizsgálatokra vonatkozó legfrissebb információk és a forgalomba hozatal utáni adatok nem indokolják a fenti értékelés megváltoztatását, vagy az e dózisszintre vonatkozó alkalmazási előírás konkrét módosításának javasolását.

Az 5 mg-os és 10 mg-os rosuvastatin lipidszint-csökkentő hatékonysága közötti különbség a sztatinoknál várható módon alakul, azaz az 5 mg-os dózis megduplázása 10 mg-ra (akár kezdeti adag formájában, akár fokozatos emeléssel) az LDL-C szintjének átlagosan 6%-os, az átlagos 41%-ról 47%-ra történő járulékos csökkenését eredményezi. E járulékos csökkenés jelentőségének értékelése összetett, és figyelembe kell vennie az ebbe a csoportba tartozó szerekre vonatkozó vizsgálatok eredményei alapján rendelkezésre álló összes bizonyítékot. Ezek a tudományos társaságoknak a kezelésekről szóló elérhető iránymutatásaiban szerepelnek. A rendelkezésre álló adatok nem teszik lehetővé általános küszöbszint megállapítását, amelyen túl az LDL-C szintjének további csökkentése elhanyagolható. A CHMP e csoport más készítményei esetében már megállapította, hogy a potenciális hatás érdekében az LDL-C szintjének a 45%-ot meghaladó csökkentésére van szükség, és a kezdő dózis személyre szabott kiválasztásakor ezt lehet figyelembe venni.

Az 5 mg-os rosuvastatinra vonatkozó tapasztalatok összességében korlátozottabbak, mint a 10 mg-os készítmény esetében, de a klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló információk és a forgalomba hozatal utáni adatok a 10 mg-os adaghoz képest nem igazolják kedvezőbb biztonsági profil meglétét az 5 mg-os adaggal kezelt csoportban. Az adatok nem támasztják alá, hogy a káros hatások (izombántalom, májra kifejtett toxikus hatás) a rosuvastatin esetében szorosabb kapcsolatban állnának a dózissal a többi sztatinhoz képest. Nem szükséges általában nagyobb arányt előírni a rosuvastatin kezdő dózisa és maximális dózisa között, ahogyan azt a CHMP által értékelt egyéb sztatinok esetében előírták (szimvasztatin, pravasztatin). A kezdő dózis kiválasztásakor sokkal inkább az adott betegnél fennálló esetleges biztonsági szempontokat kell figyelembe venni, például a káros hatásokra való érzékenység és a farmakokinetikai vonatkozások alapján.

Következésképpen az alternatív kezdő dózisként alkalmazott 5 mg-os Crestor vagy 10 mg-os Crestor haszon/kockázat aránya kedvező. Adott beteg esetében a kezdő dózis kiválasztásakor figyelembe kell venni a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan az alkalmazási előírásban leírt szempontokat.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Az alábbi megállapításokon alapul:

- ⇒ A Crestor 10 mg-os napi adagja az 5 mg-oshoz képest az LDL-C szintjének nagyobb mértékű csökkenését eredményezi.
- ⇒ Az 5 mg-os és 10 mg-os rosuvastatin biztonságossága és tolerálhatósága között a forgalomba hozatal utáni és klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján nem igazolható jelentős különbség.

A következtetés szerint az alternatív kezdő dózisként alkalmazott 5 mg-os Crestor vagy 10 mg-os Crestor haszon/kockázat aránya kedvező. Adott beteg esetében a kezdő dózis kiválasztásakor figyelembe kell venni a hatékonyságra és biztonságosságra vonatkozóan az alkalmazási előírásban leírt szempontokat.

III. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Crestor 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg roszuvasztatin (roszuvasztatin-kalcium formában) filmtablettánként.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, sárga, egyik oldalán "ZD4522 és 5" felirattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Primer hypercholesterinaemia (IIa típus, beleértve a heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiát), illetve kevert dyslipidaemia (IIb típus) esetén a diéta kiegészítéseként javallt, amikor is a diétára és egyéb nem gyógyszeres kezelésre (mozgásterápia, súlycsökkentés) nem alakul ki megfelelő válaszreakció.

Homozigóta familiáris hypercholesterinaemia kezelésére diéta és egyéb lipid-csökkentő terápia kiegészítéseként (pl. LDL-apheresis) vagy abban az esetben, ha ezen kezelések nem alkalmazhatók a betegnél.

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A terápia megkezdése előtt, a beteget hagyományos koleszterin-csökkentő diétára kell állítani. A diétát a gyógyszeres kezelés ideje alatt is be kell tartani. Az adagot a legkorszerűbb terápiás irányelvek alapján, egyénre szabottan kell megállapítani a terápia célja és a beteg válaszreakcióinak függvényében.

Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 5 mg illetve 10 mg az alábbi, mindkét betegcsoportnál:

- akik statin készítményt korábban még nem szedtek
- akiket egyéb HMG-CoA reduktáz inhibitor terápiáról állítanak át roszuvasztatin kezelésre.

A kezdő dózis megválasztásakor figyelembe kell venni az egyéni koleszterin-szintet és a cardiovascularis rizikó mértékét csakúgy, mint a lehetséges mellékhatások kockázatát (lásd alább).

Szükség esetén az adag 4 hét múlva a következő dózis szintre emelhető (lásd 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok).

Figyelembe véve, hogy szemben az alacsonyabb dózisokkal, a 40 mg-os dózis alkalmazásakor a mellékhatások előfordulásáról gyakrabban számoltak be, (lásd 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások), a maximális 40 mg-os dózis alkalmazása csak azoknak a magas cardiovascularis kockázatú, súlyos hypercholesterinaemiában szenvedőknek javasolt (különösen familiáris hypercholesterinaemia fennállása esetén), akiknél a 20 mg-os kezeléssel nem sikerült a terápia célértékét elérni, és akiknél a későbbiekben folyamatos ellenőrzés történik (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

A 40 mg-os dózis bevezetése szakorvos felügyeletével javasolt.

A Crestor a nap bármely szakában bevehető, étkezés közben vagy éhgyomorra.

Alkalmazása gyermekkorban

A Crestor biztonságossága és hatékonysága gyermekkorban nem bizonyított. Gyermekgyógyászati alkalmazását csak kisszámú, homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő (8 évnél idősebb) gyermekeken vizsgálták. Jelenleg a Crestor gyermekgyógyászati alkalmazása ezért nem ajánlott.

Alkalmazása időskorban

A 70 év feletti betegek esetében 5 mg az ajánlott kezdő dózis (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Az életkorral kapcsolatos egyéb adagmódosítás nem szükséges.

Adagolás veseelégtelenség esetén

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás esetén adagmódosítás nem szükséges.

Közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance <60 ml/perc) szenvedő betegek esetében 5 mg az ajánlott kezdő dózis. A 40 mg-os dózis alkalmazása a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben ellenjavallt.

Súlyos vesekárosodásban a Crestor adása ellenjavallt (lásd 4.3 Ellenjavallatok és 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok).

Adagolás májkárosodás esetén

A rosuvasztatin szisztémás expozíciója 7 és annál kisebb Child-Pugh érték esetén nem növekszik, azonban 8 és 9 Child-Pugh érték mellett a rosuvasztatin szisztémás emelkedését figyelték meg (lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok). Ezekben a betegekben a vesefunkció ellenőrzése ajánlott (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Nincs tapasztalat a rosuvasztatin kezeléssel 9-nél nagyobb Child-Pugh értéknél.

Aktív májbetegségben a Crestor adása ellenjavallt (lásd 4.3 Ellenjavallatok).

Népcsoportok/Etnikai megfontolások

Fokozott szisztémás expozíciót tapasztaltak japán és kínai egyének esetében (lásd. 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések és 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok). Japán és kínai származású betegek esetében az ajánlott kezdő adag 5 mg.

A 40 mg-os dózis alkalmazása japán és kínai betegek esetében ellenjavallt (lásd 4.3 Ellenjavallatok és 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok).

Myopathia kialakulására hajlamosító tényezők fennállása esetén

Az ajánlott kezdő dózis 5 mg azon betegeknek, akiknél myopathia kialakulására hajlamosító tényezők állnak fenn (lásd.4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Ezen betegek egy részénél a 40 mg-os dózis ellenjavallt (lásd 4.3 Ellenjavallatok).

4.3 Ellenjavallatok

A Crestor ellenjavallatai:

- a rosuvasztatinnal vagy a készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység
- aktív májbetegség, beleértve a tartós, ismeretlen eredetű szérum transzamináz-szint emelkedést, valamint bármilyen szérum transzamináz-szint emelkedést, amennyiben az a normál érték felső határának (ULN) háromszorosát meghaladja.
- súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance <30 ml/perc).
- myopathia.
- ciklosporin egyidejű adása.
- terhesség és szoptatás ideje alatt, illetve, ha a fogamzóképes nő nem védekezik megfelelő fogamzásgátló módszerrel.

A 40 mg-os dózis ellenjavallt azon betegeknek, akiknél myopathia/rhabdomyolysis kialakulására hajlamosító tényezők állnak fenn, úgy mint:

- közepesen súlyos vesekárosodás (kreatinin clearance <60 ml/perc)
- hypothyreosis

- örökletes izombetegség az egyéni, vagy a családi anamnézisben
- egyéb HMG-CoA reduktáz inhibitor vagy fibrát-kezelés hatására kialakult izomkárosodás előfordulása az anamnézisben
- alkohol abúzus
- olyan esetek, amikor a roszuvasztatin plazma-koncentrációjának emelkedése fordulhat elő
- japán és kínai betegek
- együttadás fibráttal

(lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók, 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Vesére gyakorolt hatások

Magasabb Crestor dózissal, különösen a 40 mg-os adaggal kezelt betegekben főleg tubuláris eredetű, tesztcsík vizsgálattal kimutatott proteinuriát figyeltek meg, ami a legtöbb esetben átmeneti volt vagy csak időszakosan jelentkezett. Ezek alapján a proteinuria nem feltétlenül jelzi akut vagy súlyosbodó veseműködési elégtelenség kialakulását (lásd 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

A 40 mg-os dózissal kezelt betegek rutin követése során, a vesefunkciót rendszeresen ellenőrizni kell.

A vázizomzatra kifejtett hatások

A vázizmok érintettségéről - mint pl. myalgia, myopathia és ritkán rhabdomyolysis, számoltak be a Crestor-ral kezelt betegek esetében, bármely dózis, de különösen 20 mg-nál nagyobb adag alkalmazásakor.

Kreatin-kináz-szint ellenőrzése

A kreatin-kináz- (CK) szint ellenőrzése kimerítő edzést követően vagy a CK-szint növekedésének egyéb kézenfekvő oka esetén nem javasolt, mert a mérési eredmény értékelésében félrevezető lehet.

Amennyiben a CK-szint eredendően szignifikánsan emelkedett ($>5 \times \text{ULN}$), 5-7 napon belül kontroll tesztet kell végezni. Ha a megismételt mérés a CK-szint $>5 \times \text{ULN}$ értékét erősíti meg, a kezelést nem szabad elkezdni.

A kezelés megkezdése előtt

A Crestor-t csakúgy, mint más HMG-CoA-reduktáz inhibitor csak elővigyázatossággal lehet felírni olyan betegeknek, akiknél myopathia/rhabdomyolysis kialakulására hajlamosító tényezők állnak fenn, úgy mint:

- vesekárosodás
- hypothyreosis
- örökletes izombetegség az egyéni vagy családi anamnézisben
- egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitor vagy fibrát kezelés hatására kialakult izomkárosodás előfordulása az anamnézisben
- alkohol abúzus
- 70 év feletti életkor
- olyan esetek, amikor a plazma-koncentráció emelkedése fordulhat elő (lásd 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok)
- fibrátok egyidejű alkalmazása

Ezekben a betegekben a kezeléssel járó kockázatot kell mérlegelni a terápia lehetséges előnyével szemben, továbbá ajánlott a betegek klinikai megfigyelése.

Szignifikánsan magasabb CK-szint esetén ($>5 \times \text{ULN}$) a kezelést nem szabad elkezdni.

A kezelés ideje alatt

A beteget meg kell kérni, hogy ismeretlen eredetű izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcs jelentkezéséről haladéktalanul számoljon be, főleg ha azt rossz közérzet vagy láz kíséri. Ebben az esetben a kreatin-kináz- (CK) szint ellenőrzése szükséges. A terápiát fel kell függeszteni, amennyiben a CK-szint

jelentősen megemelkedik ($>5 \times \text{ULN}$), vagy az izomtünetek súlyossá válnak és a mindennapi tevékenység során panaszokat okoznak (akkor is, ha a CK-szint csak $\leq 5 \times \text{ULN}$).

Ha a tünetek megszűnnek, és a CK-szint is normalizálódik, a legalacsonyabb dózisú Crestor vagy egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitor kezelés újraindítása megfontolandó, szoros ellenőrzés mellett.

Tünetmentes betegek CK-szint ellenőrzése nem indokolt.

Crestor-ral végzett klinikai vizsgálatokban, kis létszámú betegcsoportban, a Crestor kombinációs terápiában való adásakor nem volt bizonyított a vázizmokat érintő mellékhatások növekedése.

Ugyanakkor egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitor és fibrát származékok, mint pl. gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsav, azol-típusú antimikotikumok, proteáz inhibitorok és makrolid antibiotikumok egyúttadásakor myositis és myopathia incidenciájának növekedését figyelték meg.

A gemfibrozil, egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitorral együttadva növeli a myopathia kockázatát, ezért a Crestor és a gemfibrozil kombinációja nem ajánlott. A Crestor fibrátokkal vagy niacinnal kombinált alkalmazásakor gondosan mérlegelni kell a további lipidszint csökkentés előnyével szemben az ezen kombinációk alkalmazásának rizikóját. A 40 mg-os dózis alkalmazása ellenjavallt fibrátok egyidőben való alkalmazásakor (lásd 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók és 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

A Crestor-t nem szabad súlyos, akut állapotban alkalmazni, amikor myopathia gyanúja merül fel vagy amikor a rhabdomyolysis miatt kialakuló veseelégtelenség veszélye áll fenn (pl. sepsis, hypotensio, nagyobb műtéti beavatkozás, trauma, súlyos metabolikus és endokrin rendellenességek, az elektrolit háztartás zavara, kezeletlen görcsök).

Májra gyakorolt hatások

Mint egyéb HMG-CoA-reduktáz gátló esetében is, a Crestor alkalmazása is óvatosságot igényel nagy mennyiségű alkoholt fogyasztó betegek esetében és/vagy amennyiben az anamnézisben valamely májbetegség szerepel.

Májfunkciós vizsgálatok elvégzése javasolt a Crestor alkalmazását megelőzően, illetve a kezelés kezdetétől számított három hónap múlva. A Crestor alkalmazását abba kell hagyni vagy az adagot csökkenteni kell, amennyiben a szérum transzamináz-szintek a normál érték felső határának háromszorosát meghaladják.

Azon betegek esetében, akikben hypothyreosis vagy nephrosis szindróma következtében sekunder hypercholesterinaemia alakul ki, a Crestor terápia megkezdése előtt az alapbetegség kezelése szükséges.

Népcsoportok/Etnikai szempontok

Farmakokinetikai vizsgálatokban, japán és kínai egyéneknél fokozott expozíciót tapasztaltak, kaukázusi egyénnel összehasonlítva (lásd 4.2 Adagolás és az alkalmazás módja és 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ciklosporin: Ciklosporin és Crestor egyidejű alkalmazásakor a roszuvasztatin AUC értéke átlagosan hétszer magasabb volt az egészséges önkéntesekben mért értékekhez képest (lásd 4.3 Ellenjavallatok). Ciklosporin plazmakoncentrációja Crestor egyidejű alkalmazása során nem változott.

K-vitamin antagonisták: Hasonlóan egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitorokhoz, egyidejűleg K- vitamin antagonistával (pl. warfarin) kezelt betegekben a Crestor terápia megkezdése, illetve a dózis emelése az INR-szint megemelkedését okozhatja. A Crestor terápia felfüggesztése vagy az adag csökkentése az INR-szint csökkenését okozhatja. Ilyen esetekben az INR-szint megfelelő ellenőrzése szükséges.

Gemfibrozil és egyéb lipidszint-csökkentő szerek: A Crestor és gemfibrozil egyidejű alkalmazásakor a roszuvasztatin Cmax és AUC értékei kétszeresére növekedtek (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Specifikus gyógyszerinterakciós vizsgálatok során nyert adatok alapján fenofibráttal releváns farmakokinetikai interakció nem várható, bár farmakodinamias interakció kialakulhat.

A gemfibrozil, a fenofibrát, illetve egyéb fibrátok, vagy a niacin (nikotinsav) lipid csökkentő dózisa (>1g/nap) HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal együttadva növelik a myopathia kockázatát. Ennek valószínű oka az, hogy ezek a készítmények monoterápiában alkalmazva is myopathiát okozhatnak. A 40 mg-os dózis kontraindikált fibrátok egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.3 Ellenjavallatok és 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések), ezekben az esetekben szintén 5 mg legyen a kezdő adag.

Antacidum: Valamely alumínium és magnézium-hidroxid tartalmú antacidum szuszpenzió és Crestor együttadása a rosuvasztatin plazmakoncentráció megközelítőleg 50%-os csökkenését eredményezte. Ez a hatás mérséklődött, amikor az antacidumot a Crestor bevétele után 2 órával alkalmazták. Ennek az interakciónak a klinikai jelentőségét nem vizsgálták.

Eritromicin: Crestor és eritromicin együttadásakor a rosuvasztatin $AUC_{(0-t)}$ értéke 20%-kal, C_{max} értéke 30%-kal csökkent. Az interakció az eritromicin által kiváltott fokozott béltraktus mozgás eredménye lehet.

Orális fogamzásgátlók/hormonpótló kezelés: Crestor és orális fogamzásgátlók egyidejű alkalmazásakor az etinilösztadiol AUC értéke 26%-kal, a norgesztrel AUC értéke 34%-kal emelkedett. A plazmaszint-emelkedést az orális fogamzásgátló dózisának megválasztásakor figyelembe kell venni. Nincs farmakokinetikai adat olyan betegekre vonatkozóan, akiknek hormonpótló kezelést és Crestor-t együtt adtak, ilyen esetekben hasonló hatás nem kizárható. Nőkben, nagy beteglétszámú klinikai vizsgálatokban alkalmazva a kombinációt, azt a betegek ugyanakkor jól tolerálták.

Egyéb gyógyszerkészítmények: Specifikus gyógyszerinterakciós vizsgálatok során nyert adatok alapján digoxinnal klinikailag releváns interakció nem várható.

Citokróm P450 enzimek: *In vitro* és *in vivo* vizsgálatokból származó eredmények azt mutatták, hogy a rosuvasztatin a citokróm P450 izoenzimeknek sem nem inhibitora, sem nem induktora. Továbbá a rosuvasztatin ezen izoenzimek gyenge szubsztrátja.

Nem figyeltek meg klinikailag releváns interakciót rosuvasztatin és flukonazol (CYP2C9 és CYP3A4 inhibitor) rosuvasztatin és ketokonazol (CYP2A6 és CYP3A4 inhibitor) között sem.

Az itraconazol (CYP3A4 inhibitor) és a rosuvasztatin együttadása a rosuvasztatin AUC-jét 28%-kal növeli. Ez a csekély emelkedés nem tekinthető klinikailag szignifikánsnak. Így a citokróm P450 mediálta metabolizmus következményeképp gyógyszerinterakció nem várható.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Crestor terhességben és szoptatás során ellenjavallt.

Fogamzóképes nőknek megfelelő fogamzásgátló módszerrel kell védekezniük.

Mivel a koleszterin és egyéb, a koleszterin bioszintézisének eredményeképpen létrejövő közti termékek a magzat fejlődéséhez nélkülözhetetlenek, a HMG-CoA-reduktáz gátlásából eredő kockázat nagyobb, mint a terhesség idején alkalmazott terápiából származó előny.

Kis számú állatkísérletes adat utal reprodukzív toxicitásra (lásd 5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei). Amennyiben a Crestor terápia ideje alatt a beteg teherbe esik, a kezelést azonnal fel kell függeszteni. A rosuvasztatin kiválasztódik az anyatejben, patkányokban. Nincs arra vonatkozó adat, hogy a gyógyszer kiválasztódik-e humán anyatejbe (lásd 4.3 Ellenjavallatok).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatot arra vonatkozóan, hogy a Crestor milyen hatással van a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre. Ugyanakkor farmakodinámiai tulajdonságai alapján nem valószínű, hogy a Crestor befolyásolja ezeket a képességeket. Gépjárművezetés és gépek üzemeltetése során figyelembe kell venni, hogy a kezelés időtartama alatt szédülés előfordulhat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Crestor alkalmazásakor tapasztalt mellékhatások rendszerint enyhék és átmenetiek. Kontrollos klinikai vizsgálatokban, a Crestor-ral kezelt betegek közül nemkívánatos mellékhatások miatt a betegek kevesebb, mint 4%-át kellett kivonni a vizsgálatokból.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát a következőképpen minősítették: gyakori ($>1/100$, $<1/10$); nem gyakori ($>1/1000$, $<1/100$); ritka ($>1/10000$, $<1/1000$);

Immunrendszeri betegségek:

Ritka: túlérzékenységi reakciók, pl, angiooedema

Idegrendszeri betegségek:

Gyakori: fejfájás, szédülés

Emésztőrendszeri betegségek:

Gyakori: obstipatio, hányinger, hasi fájdalom

A bőr és bőr alatti szövetek betegségei:

Nem gyakori: pruritus, kiütés, csalánkiütés

Vázizom és kötőszöveti betegségek:

Gyakori: myalgia

Ritka: myopathia és rhabdomyolysis

Általános tünetek:

Gyakori: asthenia

Egyéb HMG-CoA-reduktáz inhibitorokhoz hasonlóan, a nemkívánatos mellékhatások incidenciája itt is dóziszfüggő tendenciát mutat.

Vese: Crestor-ral kezelt betegekben tesztcsík vizsgálattal kimutatott, főleg tubuláris eredetű proteinuriát figyeltek meg. A vizeletben megjelenő proteinmennyiség növekedése a nulla illetve nyomokban előforduló szinttől, - a 10 és 20 mg-os adaggal való kezelés során - a betegek $< 1\%$ -ában emelkedett kétkeresztes (++) vagy ennél magasabb értékig. Ugyanez az emelkedés 40 mg-os adaggal való kezelés mellett megközelítőleg a betegek 3%-ában volt megfigyelhető.

20 mg-os dózis alkalmazásakor a protein érték nulláról illetve nyomokban előforduló értékről egy keresztre (+) történő változása valamivel gyakrabban fordult elő. Az esetek többségében a terápia folytatása mellett a proteinuria spontán csökken vagy megszűnik, és nem jelzi akut vagy súlyosbodó veseműködési elégtelenség kialakulását.

Vázizomzat: A vázizmok érintettségéről, mint pl. myalgia, myopathia és ritkán rhabdomyolysis, számoltak be Crestor-ral kezelt betegek esetében, bármely dózis, de különösen 20 mg-nál nagyobb adag alkalmazásakor.

A rosuvasztatin kezelésben részesülő betegekben is megfigyelték a CK dóziszfüggő emelkedését. Az esetek többségében ez enyhe, tünetmentes és átmeneti volt.

Amennyiben a CK-szint megemelkedik ($>5 \times \text{ULN}$) a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Máj: Mint egyéb HMG-CoA-reduktáz gátlóknál a rosuvasztatin kezelésben részesülő betegek kis csoportjában is megfigyelték a szérum transzaminázok dóziszfüggő emelkedését. Az esetek nagy részében ez enyhe, tünetmentes és átmeneti volt.

4.9 Túlادagolás

Túladagolás esetére nincs speciális kezelési mód. Túladagolás esetén a beteget tüneti kezelésben és szükség szerint támogató terápiában kell részesíteni. A májfunkciókat és a CK-szinteket ellenőrizni kell. Nem valószínű, hogy a hemodialízis ilyen esetekben hatásos lenne.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: HMG-CoA-reduktáz gátlók

ATC kód: C10A A07

Hatásmechanizmus

A rosuvasztatin a HMG-CoA-reduktáz szelektív és kompetitív gátlója. Ez az enzim a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A mevalonsavvá, a koleszterin előanyagává történő átalakulásának sebességmeghatározó lépését katalizálja. A rosuvasztatin hatását elsősorban a májban, a koleszterinszint csökkentés célszervében fejti ki.

A rosuvasztatin a májban megnöveli a sejtek felszínén található LDL receptorok számát, fokozva így az LDL felvételt és katabolizmust, továbbá gátolja a VLDL májban történő szintézisét. A rosuvasztatin ily módon csökkenti az össz VLDL és -LDL mennyiségét.

Farmakodinámiás hatások

A Crestor csökkenti a megemelkedett LDL-koleszterin, összkoleszterin- és triglicerid-szintet, valamint emeli a HDL-koleszterin szintjét. Csökkenti továbbá az ApoB, nem-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG szintet, és emeli az ApoA-I szintet (lásd I. táblázat). A Crestor szintén csökkenti az LDL-C/HDL-C, az össz- C/HDL-C a nem-HDL-C/HDL-C és az ApoB/ApoA-I hányadost.

1. táblázat

A primer hypercholesterinaemiában (IIa és IIb) szenvedő betegek válaszreakciói az egyes dózisokra
(a kiindulási értéktől mért változás átlaga százalékban kifejezve)

adag	N	LDL-C	Össz-C	HDL-C	TG	Nem HDL-C	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

A terápia megkezdésétől számított 1 héten belül a terápiás hatás már megmutatkozik, és rendszerint 2 hét múlva kialakul a teljes terápiás válasz 90%-a. A teljes hatás általában a negyedik hétre alakul ki és ezután állandó marad.

Klinikai hatékonyság

A Crestor rasszra, nemre és korra való tekintet nélkül hatékony a hyper-trigliceridaemiával vagy anélkül jelentkező hypercholesterinaemiában szenvedő felnőtt populáció kezelésében.

A Crestor szintén hatékony speciális betegcsoportok kezelésében, mint a diabetes vagy a familiáris hypercholesterinaemia.

III. fázisú vizsgálatok összegzett adatai alapján a Crestor hatékonynak bizonyult a IIa és IIb típusú hypercholesterinaemiában szenvedő betegek (a kiindulási LDL-C átlagértéke megközelítőleg 4,8 mmol/l) többségének kezelésében, az Európai Atherosclerosis Társaság (EAS, 1998) elfogadott irányelveiben megfogalmazott célérték elérésében.

A 10 mg rosuvasztatinnal kezelt betegek körülbelül 80%-ában az LDL-C-szint az EAS irányelvekben rögzített célértékre csökkent (<3 mmol/l).

Heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeken végzett nagy beteglétszámú dózis-hatás tanulmányban, 435 beteg kapott Crestort 20-80 mg dózisokban. Minden vizsgálati dózis a lipid értékek javulását, valamint a terápia célértékeihez való közelítését eredményezte. A napi 40 mg-os adag elérését követően (a terápia 12. hete) az LDL-C-szint 53 %-kal csökkent. A betegek 33%-ában az LDL-C az EAS irányelvekben meghatározott célértékre csökkent (<3 mmol/l).

Egy nyílt, dózis-hatás tanulmányban, 42 homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegben értékelték a Crestor 20-40 mg-os adagjára adott válaszreakciót. A teljes beteglétszámban az LDL-C-szint csökkenésének átlaga 22% volt.

Alacsony betegszámú klinikai vizsgálatokban, fenofibráttal együttadva a Crestor additív hatású a trigliceridszint csökkentésében, továbbá niacinnal együtt alkalmazva a HDL-C-szint emelésében. (lásd 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

A lipid rendellenességekkel kapcsolatos szövődmények, mint pl. a coronaria betegség prevenciója nem tekinthető még bizonyítottnak, mivelhogy a mortalitási és a morbiditási vizsgálatok a Crestor vonatkozásában még nem fejeződtek be.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Abszorpció: Per os adagolást követően megközelítőleg 5 óra múlva alakul ki a rosuvasztatin maximális plazmakoncentrációja. Az abszolút biohasznosulás értéke megközelítőleg 20%.

Disztribúció: A rosuvasztatint nagymértékben a máj veszi fel, ami a koleszterin szintézis és az LDL koleszterin-ürülés elsődleges színtere. A rosuvasztatin megoszlási térfogata megközelítőleg 134 l. A rosuvasztatin körülbelül 90%-a kötődik a plazmafehérjékhez, főleg az albuminhoz.

Metabolizmus: A rosuvasztatin kismértékű metabolizmuson megy keresztül (körülbelül 10%). Emberi májsejteken végzett in vitro metabolit vizsgálatok szerint a rosuvasztatin a citokróm P450-en alapuló metabolizmus gyenge szubsztrátja. A folyamatban főleg a CYP2C9 izoenzim játszott szerepet, míg a 2C19, 3A4 és 2D6 izoenzimek kevésbé.

Legfőképpen N-dezmetil- és lakton-metabolitok képződnek.

Az N-dezmetil metabolit megközelítőleg 50%-kal kevésbé aktív, mint a rosuvasztatin, a lakton metabolit pedig klinikai szempontból inaktív.

A keringésben lévő HMG-CoA-reduktáz inhibitor aktivitás több mint 90%-ban a rosuvasztatinnak tulajdonítható.

Exkréció: Az alkalmazott rosuvasztatin adag körülbelül 90%-a választódik ki változatlan formában a székletben (felszívódott és fel nem szívódott hatóanyag), a fennmaradó rész pedig a vizelettel távozik. A vizeletben megközelítőleg 5% választódik ki változatlan formában. A plazma eliminációs felezési idő megközelítőleg 19 óra. Az elimináció felezési ideje magasabb dózis esetében sem növekszik.

A plazma clearance mértani átlagértéke megközelítőleg 50 l/h (variációs koefficiens 21,7%). Hasonlóan egyéb HMG-CoA-reduktáz gátlókhöz, az OATP-C membrán transzporter részt vesz a rosuvasztatin májba történő felvételében. Ez a transzporter fontos szerepet játszik a rosuvasztatin eliminációjában.

Linearitás: A dózis nagyságától függően a rosuvasztatin szisztémás expozíciója nő.

A farmakokinetikai paraméterekben nincs változás napi többszöri dózis alkalmazása után.

Speciális betegcsoportok:

Kor és nem: A kornak és a nemnek a rosuvasztatin farmakokinetikájára nem volt hatása.

Népcsoportok/Etnikai szempontok: Farmakokinetikai vizsgálatok során, mind a Japánban élő japán és a Singapore-ban élő kínai egyénekben kb. kétszeres AUC középérték emelkedést tapasztaltak nyugat-kaukázusiakkal összehasonlításban.

A környezeti és genetikus faktorok ezen észlelt eltérésekhez történő hozzájárulása nem meghatározott. A populációs farmakokinetikai analízis nem mutatott a szer farmakokinetikájában lényeges különbségeket a kaukázusi és fekete bőrű népcsoportokat összevetve.

Veseelégtelenség: Különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban, az enyhe és közepesen súlyos vesekárosodás nem befolyásolta a roszuvasztatin vagy az N-dezmetil metabolit plazmakoncentráció értékét. Súlyos vesekárosodás esetén (kreatinin clearance <30 ml/perc) a roszuvasztatin plazmakoncentrációja háromszor az N-dezmetil metabolité kilencszer magasabbnak mutatkozott, mint az egészséges önkéntesekben. Hemodialízis alatt álló betegekben a roszuvasztatin steady-state plazmakoncentrációja kb. 50%-kal volt magasabb, mint az egészséges önkénteseké.

Májelégtelenség: Különböző súlyosságú májkárosodásban végzett vizsgálatokban, 7-es vagy alacsonyabb Child-Pugh érték mellett nem mértek emelkedett roszuvasztatin expozíciót. Azonban két betegben, akiknek Child-Pugh értéke 8 és 9 volt, a szisztémás expozíció emelkedése legalább kétszerese volt az alacsonyabb Child-Pugh pontszámú betegekhez képest. Nincs tapasztalat olyan betegekkel, akik Child-Pugh értéke 9 felett van.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos - farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogénitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Patkányokkal végzett pre-, és postnatalis vizsgálatban a reprodukív toxicitás egyértelműen megmutatkozott az egy alomban született kölykök csökkent számában, a kisebb születési súlyokban valamint az életképesség csökkenésében. Ezen hatásokat az anyaállatra nézve toxikus szisztémás dózis mellett figyelték meg, ami a terápiás adag többszöröse volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát
Mikrokristályos cellulóz
Kalcium-foszfát
Krospovidon
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Laktóz-monohidrát
Hipromellóz
Glicerín-triacetát
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Buborékfólia: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Az eredeti csomagolásban tárolandó.
HDPE tartály: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Tartsa a tartályt szorosan lezárva.

6.5 Csomagolás típusa, kiszerezése

7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98 és 100 tabletta Alu//Alu buborékcsomagolásban vagy 30 és 100 tabletta HDPE tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására/kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

<Lásd I. sz. Melléklet - A tagállam tölti ki>

{Neve és címe}

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

<A tagállam tölti ki>

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

<A tagállam tölti ki>

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA