

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV
UPORABE ZDRAVILA, VLAGATELJEV/IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetniki/Vlagatelji dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 Postfach 153, A-1037 Vienna Avstrija	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Belgija	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgija	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Francija	AstraZeneca France Place Renault F-92844 Rueil-Malmaison Cedex Francija	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Grčija	AstraZeneca S A 4, Theotokopoulou & Astronafton str GR-151 25 Maroussi Athens Grčija	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno

<u>Država članica</u>	<u>Imetniki/Vlagatelji dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK-2620 Albertslund Danska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Irska	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Združeno kraljestvo	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Italija	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nizozemska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Luksemburg	AstraZeneca Belgium Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels Belgija	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Nizozemska	AstraZeneca Netherlands P O Box 599 NL-2700 An Zoetermeer Nizozemska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Portugalska	AstraZeneca – Produtos Farmacéuticos, Lda Rua Humberto Madeira 7 Valejas	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno

<u>Država članica</u>	<u>Imetniki/Vlagatelji dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	2745-663 Barcarena Portugalska				
Švedska	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Södertälje Švedska	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno
Združeno kraljestvo	AstraZeneca UK Limited Horizon Place, 600 Capability Green, Luton, Bedfordshire LU1 3LU England Združeno kraljestvo	Crestor	5 mg	Filmsko obložena tableta	peroralno

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA CRESTOR 5 mg (glejte Dodatek I)

Rosuvastatin (Crestor) 10 mg je trenutno dovoljen v večini držav članic kot začetni in vzdrževalni odmerek s sprejemljivim razmerjem med tveganji in koristmi. Posodobljeni podatki iz kliničnih preskušanj in postmarketinški podatki, ne nudijo zadostne podlage za spremembo te ocene ali za priporočilo za specifična dopolnila podatkov o predpisovanju za to raven odmerjanja.

Razlika v učinkovitosti znižanja ravni lipidov med rosuvastatinom 5 mg in 10 mg ustreza pričakovanjem za statin, tj. podvojitev odmerka s 5 mg na 10 mg (bodisi preko začetnega odmerka bodisi s povečano titracijo) povzroči povprečno povečanje učinka znižanja ravni LDL-C za 6 %, iz povprečno 41 % na 47 %. Vrednotenje pomena tega povečevanja učinka znižanja je zapleteno, upoštevati pa mora dokaze, ki so pridobljeni v preskušanjih izida za to skupino zdravil. To se odraža v dostopnih smernicah za zdravljenje, ki so jih izdala znanstvena združenja. Na podlagi dostopnih podatkov ne moremo določiti splošnega praga, nad katerim je dodatno zniževanje LDL-C brez pomena. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je za druga zdravila iz te skupine že priznal, da je potreba po znižanju ravni LDL-C za >45 % morebiti pomembna, in da se le-ta lahko upošteva z izbiro začetnega odmerka, prilagojenega posamezniku.

V celoti je izkušenj z odmerkom rosuvastatina 5 mg manj kot tistih za 10 mg, vendar dostopni podatki iz kliničnih preskušanj in postmarketinški podatki ne podpirajo ustrezne varnostne koristi odmerka 5 mg na ravni skupin v primerjavi z odmerkom 10 mg. V primerjavi z drugimi statini ni podatkov, ki bi podpirali močnejšo povezavo neželenih reakcij (miopatija, hepatotoksičnost) z odmerkom rosuvastatina. Velja mnenje, da ni potrebno zahtevati splošno večjega razmerja med začetnim odmerkom in največjim odmerkom rosuvastatina (20 mg v splošni ciljni populaciji, 40 mg pri posebnih bolnikih) od tistega, ki ga je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini zahteval za druge statine (simvastatin, pravastatin). Bolje je, da se pri izbiri začetnega odmerka upošteva potencialne zadržke glede varnosti pri posameznem bolniku na podlagi, npr. občutljivosti za neželene reakcije in farmakokinetične zadržke.

Zaključimo lahko, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravili Crestor 5 ali Crestor 10 mg kot alternativnima začetnima odmerkoma ugodno. Pri izbiri začetnega odmerka pri posameznem bolniku je treba upoštevati vidike učinkovitosti in varnosti, kakor je opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Na podlagi ugotovitev, da :

- ⇒ dnevni odmerki zdravila Crestor 10 mg povzročijo večje znižanje ravni LDL-C v primerjavi z odmerkom 5 mg
- ⇒ iz postmarketinških podatkov in podatkov iz kliničnih preskušanj, niso razvidne pomembne razlike v varnosti in toleranci med odmerkoma rosuvastatina 5 mg in 10 mg

sledi zaključek, da je razmerje med koristmi in tveganji za zdravili Crestor 5 mg ali Crestor 10 mg kot alternativnima začetnima odmerkoma ugodno. Pri izbiri začetnega odmerka pri posameznem bolniku je treba upoštevati vidike učinkovitosti in varnosti, kakor je opisano v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

DODATEK III
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Crestor 5 mg, filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (rosuvastatin v obliki kalcijeve soli).

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Okrogla, rumena, z oznakama 'ZD4522' in '5' na eni strani, na drugi strani pa brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Primarna hiperholesterolemija (tip IIa, tudi heterozigotna družinska hiperholesterolemija) ali mešana dislipidemija (tip IIb) – kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni bil zadovoljiv.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Priporočen začetni peroralni odmerek je 5 ali 10 mg enkrat na dan, tako pri bolnikih, ki se še niso zdravili s statini kot tudi pri tistih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugim zaviralcem HMG-CoA-reduktaze. Pri odločitvi o začetnem odmerku je potrebno upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika in njegovo bodoče kardiovaskularno tveganje kot tudi možno tveganje zaradi neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek se lahko po potrebi prilagodi na naslednjo stopnjo po štirih tednih zdravljenja (glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti). Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z nižjimi odmerki (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki) je končna titracija na največji odmerek 40 mg potrebna le pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in velikim kardiovaskularnim tveganjem (še posebej pri tistih z družinsko hiperholesterolemijo), pri katerih z uporabo 20-miligramskega odmerka cilj zdravljenja ni bil dosežen; te bolnike je treba rutinsko spremljati (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Pri uvedbi zdravljenja s 40 mg odmerkom je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

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

Uporaba pri otrocih

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila pri otrocih nista dokazani. Zdravilo je jemalo le majhno število otrok (starih najmanj osem let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Zaradi tega uporaba Crestorja pri otrocih zaenkrat še ni priporočena.

Uporaba pri starejših

Začetni odmerek 5 mg je priporočen pri bolnikih > 70 let (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Drugega prilagajanja odmerka v zvezi s starostjo ni potrebno.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično odpovedjo

Bolnikom z blagim do zmerno hudim poslabšanjem ledvičnega delovanja odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočen začetni odmerek 5 mg. Odmerek 40 mg je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno ledvično odpovedjo. Uporaba Crestorja pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo je kontraindicirana pri vseh odmerkih (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije in poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Odmerjanje pri bolnikih s poslabšanjem jetrnega delovanja

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni zvečala. Zvečala se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Ni izkušenj glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo 9 in več točkami po Child-Pughovi lestvici. Uporaba Crestorja je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Rasa

Sistemska izpostavljenost je bila povečana pri osebah japonskega in kitajskega porekla (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti). Priporočen začetni odmerek za bolnike japonskega in kitajskega rodu je 5 mg. Uporaba 40 mg odmerkov je kontraindicirana pri japonskih in kitajskih bolnikih (glejte poglavji 4.3 Kontraindikacije in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Odmerjanje pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

Priporočen začetni odmerek za bolnike s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo je 5 mg (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

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

4.3 Kontraindikacije

Crestor je kontraindiciran:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi za rosuvastatin ali katero koli pomožno snov zdravila
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, tudi nepojasnenim persistentnim zvečanjem serumske vrednosti transaminaz in kakršnim koli zvečanjem serumske vrednosti transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (*Upper limit of normal* – ULN)
- pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo (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 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 (čistek kreatinina < 60 ml/min)
- hipotiroidizem
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih obolenj
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA-reduktaze ali fibratov
- zloraba alkohola
- stanja, kjer se lahko pojavijo povečane plazemske koncentracije zdravila

- bolniki japonskega in kitajskega rodu
- sočasna uporaba fibratov.

(Glejte poglavja 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij in 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

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 Crestorja, zlasti 40-miligramske; pri večini bolnikov je bila prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 40-miligramski odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletno mišičje

Pri jemanju zdravila Crestor 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.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po napornem razgibavanju ali če obstaja drug možen vzrok zvečanja vrednosti CK, ki lahko vpliva na izvid. Če je izhodiščna vrednost CK bistveno zvečana (> 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 začeti.

Pred zdravljenjem

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi Crestor 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
- toksično delovanje drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA ali fibrata na mišice v preteklosti
- zloraba alkohola
- starost več kot 70 let
- stanja, ko se plazemske vrednosti lahko zvečajo (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti)
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati, kako nevarno bi bilo zdravljenje in kolikšna njegova koristnost, bolnika pa je priporočeno spremljati. Če so izhodiščne vrednosti CK bistveno zvečane (> 5x ULN), se zdravljenja ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabelosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi z občutkom slabosti ali zvišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo svojega zdravnika. Pri takih bolnikih je treba meriti vrednost CK. Zdravljenje je treba ustaviti, če je njena vrednost bistveno zvečana (> 5x ULN) ali če so mišični simptomi hudi in motijo dnevne dejavnosti (četudi je vrednost CK ≤ 5x ULN). Če simptomi izginejo in se vrednost CK normalizira, je treba pretehtati, ali bolnik spet lahko začne dobivati najmanjši odmerek Crestorja ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA; v tem primeru ga je treba skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno s Crestorjem prejelo še druga zdravila, niso dokazali zvečanja vpliva Crestorja na skeletne mišice. Zvečala pa se je incidenca miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so sočasno jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA in fibrate (gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsko kislino, azolne antimikotike, proteazne zaviralce in makrolidne

antibiotike). Gemfibrozil zveča nevarnost pojava miopatije ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zaradi tega kombinirano zdravljenje s Crestorjem in gemfibrozilom ni priporočeno. Skrbno je treba pretehtati, kolikšna je koristnost kombinirane uporabe Crestorja in fibratov ali niacina in kolikšna morebitna nevarnost. Uporaba 40 mg odmerka je kontraindicirana pri sočasni uporabi s fibrati. (Glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje zdravil in druge oblike interakcij in poglavje 4.8 Neželeni učinki).

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

Vpliv na jetra

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi Crestor uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki popijejo veliko alkoholnih pijač in/ali imajo jetrno bolezen v anamnezi.

Priporočeno je, naj se testi za ugotavljanje delovanja jeter opravljajo pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku. Zdravljenje s Crestorjem je treba ustaviti ali pa njegov odmerek zmanjšati, če serumske vrednosti transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti.

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

Rasa

V farmakokinetičnih raziskavah so ugotovili, da je izpostavljenost Japoncev in Kitajcev večja od izpostavljenosti belcev (glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe in poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ciklosporin: Med sočasnim zdravljenjem s Crestorjem in ciklosporinom je vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije). Sočasna uporaba ne vpliva na plazemske koncentracije ciklosporina.

Antagonisti vitamina K: Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K (npr. varfarin), se lahko na začetku zdravljenja s Crestorjem ali pri zvečevanju njegovega odmerka s titriranjem – enako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA – zveča INR (*International Normalised Ratio*). Ta se lahko zmanjša, če se zdravljenje s Crestorjem ustavi ali če se zmanjša njegov odmerek. V takih primerih je zaželeno spremljanje INR.

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Med sočasno uporabo Crestorja in gemfibrozila sta C_{max} in AUC rosuvastatina dvakrat večja (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

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

Antacid: Med sočasno uporabo Crestorja in suspenzije antacida, ki vsebuje aluminijev in magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša za približno 50 %. Učinek je bil blažji,

kadar so bolniki antacid vzeli dve uri po zaužitju Crestorja. Kliničen pomen te interakcije ni bil raziskan.

Eritromicin: Zaradi sočasne uporabe Crestorja in eritromicina se AUC rosuvastatina (0–t) zmanjša za 20 %, $C_{\max}$ pa za 30 %. Interakcija je morda posledica zvečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

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

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

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba Crestorja med nosečnostjo in dojenjem je kontraindicirana.

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za plodov razvoj, morebitna nevarnost zaviranja reduktaze HMG-CoA pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. V raziskavah pri živalih so ugotovili, da so podatki o reproduktivni toksičnosti omejeni (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti). 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 Kontraindikacije).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu Crestorja na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Na podlagi njegovih farmakodinamičnih lastnosti pa je malo verjetno, da bi vplival na to sposobnost. Med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji se je treba zavedati, da se lahko med zdravljenjem pojavi vrtoglavica.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem s Crestorjem, so na splošno blagi in prehodni. V kontroliranih kliničnih preskušanjih je zaradi njihovega pojavljanja prenehalo sodelovati manj kot 4 % bolnikov, ki so se zdravili s Crestorjem.

Neželeni učinki so glede na pogostost razdeljeni na: pogoste ($> 1/100$, $< 1/10$), občasne ($> 1/1.000$, $< 1/100$) in redke ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivostne reakcije, tudi angioedem

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol, vrtoglavica

Bolezni prebavil

pogosti: zaprtje, slabost, bolečine v trebuhu

Bolezni kože in podkožja

občasni: srbečica, izpuščaji in koprivnica

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: mialgija

redki: miopatija in rabdomioliza

Splošne težave

pogosti: astenija

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

Vpliv na ledvice: Pri bolnikih, ki so dobivali Crestor, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledeh na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri < 1 % bolnikov med zdravljenjem z 10- in 20-miligramskimi odmerki, ki je trajalo že nekaj časa, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali po 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledeh na + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20-miligramske odmerke. Pri večini primerov se zvečana vrednost beljakovin v seču med kontinuiranim zdravljenjem zmanjša ali normalizira spontano in ne napoveduje akutne ali napredujoče ledvične bolezni.

Vpliv na skeletno mišičje: Pri jemanju zdravila Crestor 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.

Vrednost CK se je v skladu z velikostjo odmerka zvečala pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin; v večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno. Če je vrednost CK zvečana (> 5x ULN), je treba zdravljenje ustaviti (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Vpliv na jetra: Serumsko vrednost transaminaz se je pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin – tako kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA – v skladu z velikostjo odmerka zvečala; v večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci reduktaze HMG-CoA

Oznaka ATC: C10A A07

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Crestor zmanjšuje zvečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zvečuje vrednost holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, neHDL holesterola, holesterola VLDL, VLDL-TG in zvišuje raven ApoA-I (glejte preglednico 1). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL /HDL ter 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 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

Crestor je učinkovit pri zdravljenju odraslih s hiperholesterolemijo s hipertrigliceridemijo ali brez nje, ne glede na raso, spol ali starost in pri posebnih populacijah, na primer sladkornih bolnikov ali pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo.

Po združenih podatkih raziskave III. faze je bilo zdravljenje s Crestorjem 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 raziskavi je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka prejemale 20 do 80 mg Crestorja. 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 odprti raziskavi z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z 20- do 40-miligramskimi odmerki Crestorja. Srednja vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

V kliničnih raziskavah z omejenim številom bolnikov je Crestor med kombiniranim zdravljenjem s fenofibratom dodatno prispeval k učinkovitemu zmanjšanju vrednosti trigliceridov, v kombinaciji z niacinom pa k zvišanju ravni holesterola HDL (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Dokazov o preventivnem delovanju rosuvastatina na zaplete zaradi nenormalnih vrednosti lipidov, npr. koronarno srčno bolezen, ni, kajti raziskave o umrljivosti in zbolewnosti še niso končane.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Porazdelitev: Rosuvastatin se obsežno privzame 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.

Presnova: Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). V raziskavah o presnovi *in vitro* so na človeških jetrnih parenhimskih 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. 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 reduktaze HMG-CoA.

Izločanje: Z blatom (bodisi absorbirana bodisi neabsorbirana učinkovina) se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina, preostanek pa se izloči s sečem. Približno 5 % se ga s sečem izloči v nespremenjeni obliki. Plazemska razpolovna doba izločanja traja približno 19 ur. Razpolovna doba izločanja se z zvečanjem odmerka ne zveča. 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 prenosnik OATP-C. Ta prenosnik je pomemben pri izločanju rosuvastatina prek jeter.

Linearnost: Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se zvečuje proporcionalno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevnih 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 Japoncih, ki živijo na Japonskem in Kitajcih, živečih v Singapurju, približno dvakrat večja kot pri belcih, ki živijo na zahodu. Vpliva okolja in genetskih dejavnikov na te razlike niso ugotovili. V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih belcev in črncev.

Ledvična odpoved: V raziskavi, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami ledvične okvare, blaga do zmerna huda ledvična bolezen ni vplivala na plazemske koncentracije rosuvastatina ali njegovega N-demetilnega presnovka. Pri bolnikih s hudo okvaro (kreatininski očistek < 30 ml/min) je bila plazemska koncentracija rosuvastatina trikrat večja kot pri zdravih prostovoljcih, 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.

Jetрна insuficienca: V raziskavi, 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-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.

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. V pre- in ponatalni raziskavi pri podganah so odkrili toksično delovanje na reproduktivno sposobnost: zmanjšalo se je število mladičev v zarodu, njihova telesna masa in preživetje. Te učinke so opazili po uporabi toksičnih odmerkov za samico, po sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
kalcijev fosfat
krospovidon
magnezijev stearat

obloga tablete

laktoza monohidrat
hipromeloza
gliceriltriacetat
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Blistri: Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C v originalni ovojnini.

Plastenke DHPE: Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte vsebnik dobro zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Blistri iz aluminijevega laminata/aluminijeve folije po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 84, 98 in 100 tablet in plastenke DHPE po 30 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom <in odlaganje>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

<Glejte Dodatek I - Izpolni država članic>

{Ime in naslov}

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

<Izpolni država članica>

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

<Izpolni država članica>

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA