

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Coupet 5 mg filmsko obložene tablete
Coupet 10 mg filmsko obložene tablete
Coupet 20 mg filmsko obložene tablete
Coupet 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg rosuvastatina (v obliki kalcijevega rosuvastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 26 mg laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 52,9 mg laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 105,8 mg laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 211,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg filmsko obložene tablete:

Rjave, okrogle, filmsko obložene tablete.

10 mg filmsko obložene tablete:

Rjave, okrogle, filmsko obložene tablete z oznako "RSV 10" na eni strani tablete.

20 mg filmsko obložene tablete:

Rjave, okrogle, filmsko obložene tablete z oznako "RSV 20" na eni strani tablete.

40 mg filmsko obložene tablete:

Rjave, okrogle, filmsko obložene tablete z oznako "RSV 40" na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperholesterolemije

Odrasli, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več, s primarno hiperholesterolemijo (tip IIa, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo) ali mešano dislipidemijo (tip IIb), kot dodatek dieti, kadar odziv nanjo in na druge nefarmakološke načine zdravljenja (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni bil zadovoljiv.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija, kot dodatek dieti in drugim ukrepom za zniževanje ravni lipidov (npr. afereza LDL) ali kadar ti načini zdravljenja niso primerni.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Preprečevanje večjih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih, za katere je bilo ocenjeno, da imajo veliko tveganje za pojav prvega srčno-žilnega dogodka (glejte poglavje 5.1), kot dodatek ukrepom za odpravljanje drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Bolnik lahko zdravilo Coupet zaužije kadarkoli, bodisi s hrano bodisi brez nje.

Zdravljenje hiperholesterolemije

Priporočeni začetni odmerek je 5 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 potrebno upoštevati vrednosti holesterola posameznega bolnika in njegovo stopnjo srčno-žilne ogroženosti v prihodnosti ter morebitno tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte spodaj). Odmerek se lahko po štirih tednih zdravljenja po potrebi poveča na naslednjo stopnjo (glejte poglavje 5.1).

Glede na povečano število poročil o neželenih učinkih pri uporabi 40 mg odmerkov v primerjavi z manjšimi odmerki (glejte poglavje 4.8) pride končna titracija na največji odmerek 40 mg v poštev samo pri bolnikih s hudo hiperholesterolemijo in veliko ogroženostjo za razvoj srčno-žilnih 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 zdravljenja s 40 mg odmerkom je priporočljiv nadzor zdravnika specialista.

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

V študiji, v kateri so preučevali zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke, je bil uporabljen dnevni odmerek 20 mg (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Uporabo pri pediatričnih bolnikih mora izvajati zdravnik specialist.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let (s stopnjo po Tannerju < II-V)

Pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajni začetni odmerek 5 mg na dan.

- Pri otrocih starih od 6 do 9 let s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajni razpon odmerka od 5 do 10 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov večjih od 10 mg pri tej populaciji nista bili proučevani.
- Pri otrocih starih od 10 do 17 let s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajen razpon odmerka od 5 do 20 mg peroralno enkrat na dan. Varnost in učinkovitost odmerkov večjih od 20 mg pri tej populaciji nista bili proučevani.

Titracijo odmerka je treba izvesti v skladu z odzivom posameznega bolnika na zdravljenje in glede na to, kako pediatrični bolnik zdravilo prenaša, v skladu s priporočili za pediatrično uporabo (glejte poglavje 4.4). Otrokom in mladostnikom je treba pred uvedbo zdravljenja z rosuvastatinom predpisati običajno dieto za zniževanje holesterola in z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem z rosuvastatinom.

Izkušnje pri otrocih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo so omejene na majhno število otrok, starih od 8 do 17 let.

40 miligramske tablete niso primerne za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

Otroci, mlajši od 6 let

Varnosti in učinkovitosti uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, niso proučevali. Uporaba zdravila Coupet pri otrocih mlajših od 6 let ni priporočljiva.

Starejši

Pri bolnikih starih več kot 70 let (glejte poglavje 4.4) je priporočeni začetni odmerek 5 mg. Druge prilagoditve odmerka v zvezi s starostjo niso potrebne.

Ledvična okvara

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

Jetрна okvara

Sistemska izpostavljenost rosuvastatinu se pri bolnikih, ocenjenih s 7 ali manj točkami po Child-Pughovi lestvici, ni povečala. Povečala se je pri bolnikih, ki so bili po Child-Pughovi lestvici ocenjeni z 8 in 9 točkami (glejte poglavje 5.2). Pri teh bolnikih je smiselno oceniti delovanje ledvic (glejte poglavje 4.4). Glede uporabe zdravila pri bolnikih z vrednostjo nad 9 točkami po Child-Pughovi lestvici ni izkušenj. Uporaba zdravila Coupet je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo (glejte poglavje 4.3).

Rasa

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

Genetski polimorfizmi

Znano je, da lahko specifične vrste genetskih polimorfizmov povečajo izpostavljenost rosuvastatinu (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, za katere je znano, da imajo takšne specifične vrste polimorfizmov, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Coupet.

Bolniki s predispozicijskimi dejavniki za miopatijo

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

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

Sočasno zdravljenje

Rosuvastatin je substrat različnih prenašalnih beljakovin (npr. OATP1B1 in BCRP). Tveganje za miopatijo (vključno z rabdomiolizo) je povečano, če se rosuvastatin uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemsko koncentracijo rosuvastatina zaradi interakcij s temi prenašalnimi beljakovinami (npr. ciklosporin in določeni zaviralci proteaz, vključno s kombinacijami ritonavirja z atazanavirjem, lopinavirjem in/ali tipranavirjem, glejte poglavji 4.4 in 4.5). Kadar je le mogoče, je treba razmisliti o drugih zdravilih in, če je potrebno, začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Coupet. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Coupet ni mogoče izogniti, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja ter prilagoditev odmerka zdravila Coupet (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Coupet je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo, vključno z nepojasnjnim dolgotrajnim povečanjem vrednosti serumskih transaminaz in kakršnim koli povečanjem vrednosti serumskih transaminaz, ki presega trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ULN-*Upper Limit of Normal*),
- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),

- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kombinacijo sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja (glejte poglavje 4.5),
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom,
- med nosečnostjo in dojenjem 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 okvara ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min),
- hipotirodizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- predhodni pojav toksičnih učinkov na mišice pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA ali fibratov,
- 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 prehodna ali intermitentna. Proteinurija ni napovedovala akutne ali napredujoče ledvične bolezni (glejte poglavje 4.8). Število poročil o resnih neželenih učinkih na ledvice v obdobju po prihodu zdravila na trg je večje pri uporabi 40 mg odmerkov. Med rutinskim spremljanjem bolnikov, ki jemljejo 40 mg odmerek zdravila, je smiselno tudi ocenjevanje delovanja ledvic.

Vpliv na skeletno mišičje

Pri bolnikih, ki so jemali rosuvastatin, so opazili učinke na skeletne mišice, npr. mialgijo, miopatijo in v redkih primerih tudi rabdomiolizo. Učinke so opažali pri vseh odmerkih, predvsem pa pri odmerkih > 20 mg. Pri uporabi ezetimiba v kombinaciji z zaviralci reduktaze HMG-CoA so poročali o zelo redkih primerih rabdomiolize. Farmakodinamične interakcije ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.5), zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost.

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA je število poročil o pojavu rabdomiolize v povezavi z rosuvastatinom v obdobju po prihodu zdravila na trg, večje pri uporabi 40 mg odmerkov.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Coupet prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni vadbi ali kadar obstaja drug možen vzrok povečanja vrednosti CK, ki lahko vpliva na izvid. Če je izhodiščna vrednost CK bistveno povečana ($> 5x$ 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 zdravilo Coupet predpisati zelo previdno bolnikom s predispozicijskimi dejavniki za pojav miopatije/rabdomiolize. Taki dejavniki so:

- okvara ledvic,
- 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 povečajo (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.2),
- sočasna uporaba fibratov.

Pri teh bolnikih je treba pretehtati razmerje med tveganjem, ki ga prinaša zdravljenje in pričakovano koristjo zdravljenja, bolnika pa je priporočljivo klinično spremljati. Če so izhodiščne vrednosti CK bistveno povečane ($> 5x$ ULN), se zdravljenja ne sme začeti.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava nepojasnjenih bolečin, oslabeledosti ali krčev v mišicah, še posebej če je to povezano tudi s splošnim slabim počutjem ali povišano telesno temperaturo, nemudoma obvestijo zdravnika. V teh primerih je treba bolnikom izmeriti vrednost CK. Zdravljenje je treba ukiniti, če je njena vrednost bistveno povečana ($> 5x$ ULN) ali če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevno nelagodje (četudi je vrednost CK $\leq 5x$ ULN). Če simptomi izzvenijo in se vrednost CK normalizira, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravila Coupet ali drugega zaviralca reduktaze HMG-CoA; v tem primeru je treba uvesti najmanjši odmerek in bolnika skrbno spremljati. Rutinsko spremljanje vrednosti CK pri asimptomatskih bolnikih ni smiselno. Zelo redko so poročali o primerih imunsko posredovane nekrotizirajoče miopatije (IMNM – *immune-mediated necrotising myopathy*) med zdravljenjem ali po zdravljenju s statini, vključno z rosuvastatinom. Klinični značilnosti IMNM sta šibkost proksimalnih mišic in zvišanje vrednosti serumske kreatin-kinaze, ki trajata kljub prenehanju zdravljenja s statinom.

V kliničnih preskušanjih, v katerih je majhno število bolnikov sočasno z rosuvastatinom prejelo še druga zdravila, niso dokazali povečanega vpliva na skeletne mišice. Povečala pa se je incidenca miozitisa in miopatije pri bolnikih, ki so sočasno jemali druge zaviralce reduktaze HMG-CoA in derivate fibrične kisline, vključno z gemfibrozilom, ciklosporinom, nikotinsko kislino, azolnimi antimikotiki, zaviralci proteaze in makrolidnimi antibiotiki. Gemfibrozil poveča tveganje za miopatijo ob sočasni uporabi nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA. Zaradi tega kombinirano zdravljenje z zdravilom Coupet in gemfibrozilom ni priporočeno. Skrbno je treba pretehtati korist nadaljnjih sprememb ravni lipidov pri

kombinirani uporabi zdravila Coupet in fibratov ali niacina v primerjavi z morebitnim tveganjem. Uporaba 40 mg odmerka je pri sočasni uporabi s fibrati kontraindicirana (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Rosuvastatina se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba jemanje statina za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statina, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je potrebno svetovati, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če opazijo simptome mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemske zdravljenje s fusidno kislino, na primer za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z rosuvastatinom in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Zdravila Coupet ne smejo jemati bolniki z resnim akutnim obolenjem, ki kaže na miopatijo ali predstavlja predispozicijo za razvoj ledvične odpovedi zaradi rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, obsežen kirurški poseg, poškodba, hude presnovne, endokrine in elektrolitske motnje ali nenadzorovani krči).

Hudi kožni neželeni učinki

Med uporabo rosuvastatina so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, vključno s Stevens - Johnsonovim sindromom (SJS) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). V času predpisovanja zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšno reakcijo, je treba zdravilo Coupet nemudoma prenehati uporabljati in razmisliti o drugačnem zdravljenju.

Če se bolniku med uporabo zdravila Coupet pojavi resna kožna reakcija, na primer SJS ali DRESS, se takšen bolnik nikoli več ne sme zdraviti z rosuvastatinom.

Vpliv na jetra

Tako kot druge zaviralce reduktaze HMG-CoA je treba tudi zdravilo Coupet uporabljati zelo previdno pri bolnikih, ki uživajo večje količine alkohola in/ali imajo jetrno bolezen v anamnezi.

Priporočeno je, da se pred začetkom zdravljenja in tri mesece po njegovem začetku opravijo testi za ugotavljanje delovanja jeter. Zdravljenje z zdravilom Coupet je treba ustaviti ali pa njegov odmerek zmanjšati, če vrednosti serumskih transaminaz presegajo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Število poročil o resnih neželenih učinkih na jetra (ki se nanašajo predvsem na zvišane jetrne transaminaze) v obdobju po prihodu zdravila na trg je večje pri uporabi 40 mg odmerkov.

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

Rasa

V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da je izpostavljenost oseb azijskega porekla večja od izpostavljenosti belcev (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Zaviralci proteaze

Pri osebah, ki so rosuvastatin prejemale sočasno z različnimi zaviralci proteaz v kombinaciji z ritonavirjem, so opazili večjo sistemsko izpostavljenost rosuvastatinu. Pri bolnikih, okuženih s HIV, ki prejemajo zaviralce proteaz, je treba upoštevati tako koristi znižanja lipidov z zdravilom Coupet, kot možnost povečanja koncentracije rosuvastatina v plazmi na začetku zdravljenja z zdravilom Coupet in med povečevanjem njegovega odmerka pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci proteaz. Sočasna uporaba z določenimi zaviralci proteaz brez prilagoditve odmerka zdravila Coupet ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Intersticijska pljučna bolezen

Pri zdravljenju z nekaterimi statini so, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, izjemoma poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Značilni simptomi lahko vključujejo težko dihanje, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravja (utrujenost, izguba telesne mase in povišana telesna temperatura). Ob sumu na pojav intersticijske pljučne bolezni je treba zdravljenje s statinom prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo stopnjo hiperglikemije, ki zahteva formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje tveganja za žilna obolenja pri uporabi statinov. Pri bolnikih s povečanim tveganjem (koncentracija glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

V klinični študiji JUPITER so pri bolnikih, pri katerih je bila koncentracija glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, poročali o skupni pogostnosti sladkorne bolezni 2,8 % pri bolnikih, ki so prejemali rosuvastatin, in 2,3 % pri bolnikih, ki so prejemali placebo.

Pediatrična populacija

Ovrednotenje linearne rasti (višine), telesne mase, ITM (indeksa telesne mase) in sekundarnih znakov spolne zrelosti po Tannerjevi lestvici pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, ki jemljejo rosuvastatin, je omejeno na obdobje dveh let. Po dveh letih zdravljenja z rosuvastatinom v raziskavi niso opazili učinkov na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 5.1).

V kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih, ki so prejemali rosuvastatin 52 tednov, so po telesni vadbi ali povečani telesni dejavnosti pogosteje opazili zvišanje CK >10 x ULN in mišične simptome kot v kliničnih preskušanjih pri odraslih (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Coupet vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na rosuvastatin

Zaviralci prenašalnih beljakovin: Rosuvastatin je substrat določenih prenašalnih beljakovin, med drugim jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1 in iztočnega prenašalca BCRP. Sočasna uporaba rosuvastatina z zdravili, ki zavirajo katero od teh prenašalnih beljakovin, lahko poveča plazemsko koncentracijo rosuvastatina in poveča tveganje za miopatijo (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 Preglednica 1).

Ciklosporin: Med sočasnim zdravljenjem z rosuvastatinom in ciklosporinom je bila vrednost AUC rosuvastatina povprečno sedemkrat večja kot pri zdravih prostovoljcih (glejte Preglednico 1). Zdravilo Coupet je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba ne vpliva na plazemske koncentracije ciklosporina.

Zaviralci proteaze: Čeprav natančen mehanizem interakcije ni znan, lahko sočasna uporaba zaviralca proteaze močno poveča izpostavljenost rosuvastatinu (glejte Preglednico 1). Na primer v farmakokinetični študiji je bila sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in kombinacije dveh zaviralcev proteaze (300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja) pri zdravih prostovoljcih povezana s približno tri-kratnim zvišanjem AUC rosuvastatina oziroma sedem-kratnim zvišanjem C_{max} rosuvastatina. Sočasna uporaba zdravila Coupet in nekaterih kombinacij zaviralcev proteaze lahko pride v poštev po skrbnem pretehtanju prilagoditve odmerka zdravila Coupet, ki mora temeljiti na pričakovanem povečanju izpostavljenosti rosuvastatinu (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5 Preglednica 1).

Gemfibrozil in druga zdravila, ki znižujejo koncentracijo lipidov: Med sočasno uporabo rosuvastatina in gemfibrozila sta bili C_{max} in AUC rosuvastatina dvakrat večji (glejte poglavje 4.4).

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

Ezetimib: Sočasna uporaba 10 mg rosuvastatina in 10 mg ezetimiba je povzročila 1,2-kratno povečanje AUC rosuvastatina pri osebah s hiperholesterolemijo (Preglednica 1). Vendar ne moremo izključiti farmakodinamične interakcije, v smislu neželenih učinkov, med zdravilom Coupet in ezetimibom (glejte poglavje 4.4).

Antacid: Med sočasno uporabo rosuvastatina in suspenzije antacida, ki vsebuje aluminijev ter magnezijev hidroksid, se plazemska koncentracija rosuvastatina zmanjša 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: Zaradi sočasne uporabe rosuvastatina in eritromicina se AUC rosuvastatina zmanjša za 20 %, C_{max} pa za 30 %. Interakcija je lahko posledica povečanja črevesne motilitete, ki jo povzroča eritromicin.

Encimi citokroma P450: Rezultati, dobljeni v študijah *in vitro* in *in vivo*, kažejo, da rosuvastatin ni niti zaviralec niti induktor izoencimov citokroma P450. Poleg tega je rosuvastatin slab substrat za te izoencime. Zato ni pričakovati medsebojnega delovanja z zdravili, katerih presnova poteka preko citokroma P450. Ni opaženih klinično pomembnih interakcij med rosuvastatinom in flukonazolom (zaviralcem CYP2C9 in CYP3A4) ali ketokonazolom (zaviralcem CYP2A6 in CYP3A4).

Tikagrelor: Tikagrelor lahko vpliva na izločanje rosuvastatina skozi ledvice, s čimer poveča tveganje za kopičenje rosuvastatina. Čeprav mehanizem izločanja ni poznan, je v nekaterih primerih sočasna uporaba tikagrelorja in rosuvastatina povzročila zmanjšanje delovanja ledvic, zvišanje ravni CPK (kreatin fosfokinaza; CPK = *creatine phosphokinase*) in rabdomiolizo. Med sočasno uporabo tikagrelorja in rosuvastatina je priporočljivo spremljati delovanje ledvic in raven CPK.

Medsebojno delovanje, ki zahteva prilagoditev odmerka rosuvastatina (glejte tudi

Preglednico 1): Ko je treba zdravilo Coupet uporabljati skupaj z drugimi zdravili, za katera je znano, da povečajo izpostavljenost rosuvastatinu, je treba odmerek zdravila Coupet prilagoditi. Zdravljenje z zdravilom Coupet je treba uvesti v odmerku 5 mg enkrat na dan, če je pričakovano povečanje izpostavljenosti (AUC) približno 2-kratno ali večje. Največji dnevni odmerek zdravila Coupet je treba prilagoditi tako, da pričakovana izpostavljenost rosuvastatinu ne bo preseгла izpostavljenosti pri uporabi zdravila Coupet v dnevnom odmerku 40 mg brez sočasne uporabe drugih zdravil, ki medsebojno delujejo z rosuvastatinom, na primer: 20 mg odmerek zdravila Coupet pri sočasni uporabi z gemfibrozilom (1,9-kratno povečanje) in 10 mg odmerek zdravila Coupet s kombinacijo atazanavir/ritonavir (3,1-kratno povečanje).

Če zdravilo poveča vrednost AUC rosuvastatina za manj kot 2-krat, začetnega odmerka ni treba zmanjšati, v primeru povečanja odmerka zdravila Coupet na več kot 20 mg pa je potrebna previdnost.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na izpostavljenost rosuvastatinu (vrednost AUC; po padajočih vrednostih) iz objavljenih kliničnih preskušanj		
2-kratno ali več kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina		
Odmerna shema zdravila z medsebojnim delovanjem	Odmerna shema rosuvastatina	Sprememba AUC rosuvastatina*
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + voksilaprevir (100 mg) 1x/dan, 15 dni	10 mg, enkraten odmerek	7,4-kratno ↑
ciklosporin 75 mg 2x/dan do 200 mg 2x/dan, 6 mesecev	10 mg 1x/dan, 10 dni	7,1-kratno ↑

darolutamid 600 mg 2x/dan, 5 dni	5 mg, enkratni odmerek	5,2-kratno ↑
regorafenib 160 mg 1x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	3,8-kratno ↑
atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/dan, 8 dni	10 mg, enkratni odmerek	3,1-kratno ↑
velpatasvir 100 mg 1x/dan	10 mg, enkratni odmerek	2,7-kratno ↑
ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ ritonavir 100 mg 1x/dan/ dasabuvir 400 mg 2x/dan, 14 dni	5 mg, enkratni odmerek	2,6-kratno ↑
grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg 1x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑
glekaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg 1x/dan, 7 dni	5 mg enkrat na dan, 7 dni	2,2-kratno ↑
lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 17 dni	20 mg 1x/dan, 7 dni	2,1-kratno ↑
klopidogrel 300 mg, polnilni odmerek, kateremu sledi 75 mg po 24 urah	20 mg, enkratni odmerek	2-kratno ↑
gemfibrozil 600 mg 2x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	1,9-kratno ↑
Manj kot 2-kratno povečanje vrednosti AUC rosuvastatina		
eltrombopag 75 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,6-kratno ↑
darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg 2x/dan, 7 dni	10 mg 1x/dan, 7 dni	1,5-kratno ↑
tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg 2x/dan, 11 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑
dronedaron 400 mg 2x/dan	ni na voljo	1,4-kratno ↑
itrakonazol 200 mg 1x/dan, 5 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,4-kratno ↑**
ezetimib 10 mg 1x/dan, 14 dni	10 mg, 1x/dan, 14 dni	1,2-kratno ↑**
Zmanjšanje vrednosti AUC rosuvastatina		
eritromicin 500 mg 4x/dan, 7 dni	80 mg, enkratni odmerek	20% ↓
baikalin 50 mg 3x/dan, 14 dni	20 mg, enkratni odmerek	47% ↓

*Podatki navedeni kot x-kratna sprememba pomenijo enostavno razmerje med sočasno uporabo in rosuvastatinom samim. Podatki navedeni kot % spremembe pomenijo % razlike relativno glede na rosuvastatin sam.

Povečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”.

**Izvedenih je bilo več študij medsebojnega delovanja z različnimi odmerki rosuvastatina, preglednica prikazuje najpomembnejše razmerje

AUC = površina pod krivuljo, 1x/dan = enkrat na dan; 2x/dan = dvakrat na dan; 3x/dan = trikrat na dan; 4x/dan = štirikrat na dan

Naslednja zdravila/kombinacije zdravil v primeru sočasne uporabe niso klinično pomembno vplivala/vplivale na razmerje vrednosti AUC rosuvastatina:

aleglitazar 0,3 mg, odmerjanje 7 dni; fenofibrat 67 mg, odmerjanje 7 dni 3x/dan; flukonazol 200 mg, odmerjanje 11 dni 1x/dan; fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, odmerjanje 8 dni 2x/dan; ketokonazol, odmerjanje 200 mg 7 dni 2x/dan; rifampin, odmerjanje 450 mg 7 dni 1x/dan; silimarin, odmerjanje 140 mg 5 dni 3x/dan.

Vpliv rosuvastatina na sočasno uporabljena zdravila

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

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

Druga zdravila:

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

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za mioopatijo vključno z rabdomiolizo. Mehanizem te interakcije (bodisi farmakokinetični, farmakodinamični ali oba) še ni poznan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o pojavu rabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, se mora prekiniti jemanje rosuvastatina za celoten čas zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Coupet je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana.

Ženske v rodnem obdobju morajo uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito.

Ker so holesterol in drugi produkti, ki nastanejo pri njegovi biosintezi, nujno potrebni za razvoj ploda, morebitna nevarnost zaviranja reduktaze HMG-CoA pretehta prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Iz raziskav pri živalih so na voljo omejeni podatki o škodljivem 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 človeku ni (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu zdravila Coupet na sposobnost vožnje in upravljanja strojev 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 omotica.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se pojavijo med zdravljenjem z rosuvastatinom, so na splošno blagi in prehodni. V nadzorovanih kliničnih raziskavah je zaradi pojava neželenih učinkov prekinilo zdravljenje manj kot 4 % bolnikov, ki so se zdravili z rosuvastatinom.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Naslednja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov rosuvastatina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg. Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost pojavljanja in organske sisteme.

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

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 ($< 1/10.000$),

neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 2: Neželeni učinki na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja po prihodu zdravila na trg

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

<i>imunskega sistema</i>			reakcije vključno z angioedemom		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sladkorna bolezen ¹				
<i>Psihiatrične motnje</i>					depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, omotičnost			polinevropatija, izguba spomina	periferna nevropatija, motnje spanja (vključno z nespečnostjo in nočnimi morami), miastenija gravis
<i>Očesne bolezni</i>					očesna miastenija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					kašelj, dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, navzea, bolečine v trebuhu		pankreatitis		driska
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			zvišane vrednosti jetrnih transaminaz	zlatenica, hepatitis	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		srbenje, izpuščaji, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija		miopatija (vključno z miozitisom), rabdomioliza, lupusu podoben sindrom, ruptura mišice	artralgija	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija, bolezni tetiv, ki se včasih zaplete zaradi ruptur
<i>Bolezni sečil</i>				hematurija	
<i>Motnje</i>				ginekomastija	

<i>reprodukcije in dojk</i>					
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija				edem
¹ pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, ITM >30 kg/m ² , zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).					

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA, je incidenca neželenih učinkov povezana z velikostjo odmerka.

Vpliv na ledvice: Pri bolnikih, ki so prejeli rosuvastatin, se je pojavila proteinurija, ki so jo odkrili s testiranjem s testnimi lističi in je bila v glavnem tubulna. Sprememba beljakovin v seču z 0 ali v sledih na stopnjo ++ ali več se je pojavila pri <1 % bolnikov po določenem času med zdravljenjem z 10 mg in 20 mg odmerki, in pri približno 3 % bolnikov, ki so jemali 40 mg. Manjše zvečanje z 0 ali v sledih na + se je pojavilo pri tistih, ki so jemali 20 mg odmerke. V večini primerov se je proteinurija med kontinuiranim zdravljenjem zmanjšala ali normalizirala spontano. Pri pregledu podatkov iz kliničnih preskušanj in izkušenj iz obdobja trženja zdravila do danes niso ugotovili vzročne povezave med proteinurijo in akutno ali napredujočo ledvično boleznijo.

Hematurija je bila opažena pri bolnikih, zdravljenih z rosuvastatinom, medtem ko podatki iz kliničnih preskušanj kažejo na majhno pogostnost.

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

Vrednost CK se je v povezavi 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 z zdravljenjem prenehati (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na jetra: Kot pri uporabi drugih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, se je tudi pri majhnem številu bolnikov, ki so jemali rosuvastatin, vrednost transaminaz zvečala v povezavi z velikostjo odmerka. V večini primerov je bilo zvečanje blago, asimptomatsko in prehodno.

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija;
- izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

O rhabdomiolizi, hudih ledvičnih neželenih dogodkih in hudih jetrnih neželenih dogodkih (predvsem o zvišanih jetrnih transaminazah) so pogosteje poročali pri odmerku 40 mg.

Pediatrična populacija

V 52 tednov trajajočem kliničnem preskušanju pri otrocih in mladostnikih so, v primerjavi z odraslimi, pogosteje opazili zvišanje vrednosti kreatin kinaze $>10x$ ULN in mišične simptome po obremenitvi ali povečani telesni dejavnosti (glejte poglavje 4.4). V drugih

pogledih je bil varnostni profil rosuvastatina pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih.

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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja v primeru prevelikega odmerjanja ni. Zdravljenje je simptomatsko; po potrebi je treba uvesti podpirne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in vrednosti CK. Hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila, zaviralci reduktaze HMG-CoA, oznaka ATC: C10A A07

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Rosuvastatin zmanjšuje povečano koncentracijo holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter povečuje koncentracijo holesterola HDL. Znižuje tudi raven ApoB, holesterola, ki ni vezan v HDL (ne-HDL), holesterola VLDL in trigliceridov, vezanih v VLDL (VLDL-TG) ter zvišuje raven ApoA-I (glejte Preglednico 3). Rosuvastatin prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: holesterol LDL/HDL, skupni holesterol/holesterol HDL, holesterol neHDL/HDL ter ApoB/ApoA-I.

Preglednica 3: 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 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. Največji učinek je običajno dosežen po štirih tednih zdravljenja in se nato vzdržuje.

Klinična učinkovitost in varnost

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 študije III. faze je bilo zdravljenje z rosuvastatinom na podlagi smernic *European Atherosclerosis Society* (EAS; 1998) učinkovito pri večini bolnikov s hiperholesterolemijo tipa IIa in IIb (povprečna 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 holesterola LDL (< 3 mmol/l).

V veliki študiji je 435 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, na podlagi načrta o forsiranem titriranju odmerka, prejelo od 20 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 odprti študiji z določanjem odmerka na podlagi forsiranega titriranja so pri 42 bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo ocenjevali njihov odziv na zdravljenje z 20 do 40 mg odmerki rosuvastatina. Povprečna vrednost holesterola LDL se je v celotni populaciji zmanjšala za 22 %.

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

V multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji (METEOR), je 984 bolnikov, starih 45 do 70 let, z nizkim tveganjem za koronarno srčno bolezen (opredeljenim kot < 10 % 10-letnim tveganjem po Framinghamski lestvici ocene tveganja), s povprečno vrednostjo holesterola LDL 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), vendar s subklinično aterosklerozo (določeno z merjenjem debeline intime in medije karotidne arterije (CIMT – *Carotid Intima Media Thickness*)) dve leti naključno prejelo 40 mg rosuvastatina enkrat na dan ali placebo. Rosuvastatin je pomembno upočasnil stopnjo napredovanja največje vrednosti CIMT na 12 mestih karotidne arterije v primerjavi s placebom – za -0,0145 mm/leto [95-odstotni

interval zaupanja -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Sprememba od izhodiščne vrednosti je bila pri rosuvastatinu -0,0014 mm/leto (-0,12 %/leto (statistično neznačilno) v primerjavi s stopnjevanjem pri placebo +0,0131 mm/leto (1,12 %/leto ($p < 0,0001$)). Neposredne povezave med zmanjšanjem CIMT in zmanjšanjem tveganja za pojav srčno-žilnih dogodkov zaenkrat niso ugotovili. Populacija, preučevana v študiji METEOR, ima majhno tveganje za koronarno srčno bolezen in ne predstavlja ciljne populacije za uporabo 40-miligramskega odmerka rosuvastatina. 40 mg odmerek se sme predpisati le bolnikom s hudo hiperholesterolemijo ob visokem srčno-žilnem tveganju (glejte poglavje 4.2).

V klinični študiji JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) so ocenjevali učinek rosuvastatina na pojav večjih ateroskleroznih srčno-žilnih dogodkov pri 17.802 moških (≥ 50 let) in ženskah (≥ 60 let).

Udeležence študije so naključno razporedili v skupino, ki je prejela placebo ($n=8.901$) in skupino, ki je prejela rosuvastatin v odmerku 20 mg enkrat na dan ($n=8.901$). V povprečju so jih spremljali 2 leti.

Koncentracija holesterola LDL se je pri preiskovancih, ki so prejeli rosuvastatin, v primerjavi s placebo skupino zmanjšala za 45 % ($p < 0,001$).

V dodatni, post-hoc analizi podskupine oseb z velikim tveganjem z izhodiščno oceno tveganja po Framinghamski lestvici >20 % (1.558 oseb) so v kombiniranih končnih dogodkih opazovanja zabeležili pomembno zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, možganske kapi ali miokardnega infarkta ($p=0,028$) pri osebah, zdravljenih z rosuvastatinom v primerjavi s placebo. Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostnosti dogodkov na 1000 bolnikov-let je znašalo 8,8. Celokupna umrljivost je bila pri tej skupini z velikim tveganjem nespremenjena ($p=0,193$). V dodatni, post-hoc analizi podskupine oseb z velikim tveganjem (skupno 9.302 osebi) z izhodiščno oceno tveganja ≥ 5 % po SCORE (ekstrapolirane vrednosti zaradi vključitve oseb, starejših od 65 let) so pri zdravljenju z rosuvastatinom v kombiniranih končnih dogodkih opazovanja opazili pomembno zmanjšanje pojavnosti smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, možganske kapi ali miokardnega infarkta ($p=0,0003$) v primerjavi s placebo. Zmanjšanje absolutnega tveganja pogostnosti dogodkov na 1000 bolnikov-let je znašalo 5,1. Celokupna umrljivost je bila v tej skupini z velikim tveganjem nespremenjena ($p=0,076$).

V študiji JUPITER je 6,6 % oseb, ki so prejemale rosuvastatin, in 6,2 % oseb, ki so prejemale placebo, prenehalo uporabljati preučevano zdravilo zaradi katerega od neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih so udeleženci študije prenehali jemati zdravilo, 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 pojavljali pogosteje ali enako pogosto kot pri placebo, so bili okužbe sečil (8,7 % rosuvastatin, 8,6 % placebo), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin, 7,2 % placebo), bolečine v hrbtu (7,6 % rosuvastatin, 6,9 % placebo) in mialgija (7,6 % rosuvastatin, 6,6 % placebo).

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multi-centrični, s placebo kontrolirani študiji, ki je trajala 12 tednov, ($n=176$, 97 dečkov in 79 deklic), ki ji je sledila 40-tednov trajajoča ($n=173$, 96 dečkov in 77 deklic), odprta faza s titriranjem odmerka rosuvastatina, so 10-17 let stari bolniki (II.-V. stopnja po Tannerju, deklice vsaj 1 leto po menarhi) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo 12 tednov dnevno prejeli bodisi rosuvastatin v odmerkih 5, 10 ali 20

mg bodisi placebo, nato pa so vsi 40 tednov prejeli dnevne odmerke rosuvastatina. Ob vključitvi v raziskavo je bilo približno 30 % bolnikov starih 10-13 let in približno 17 % jih je ustrezalo II., 18 % III., 40 % IV. in 25 % V. stopnji spolne zrelosti po Tannerjevi lestvici.

Holesterol LDL se je pri preiskovancih, ki so prejeli rosuvastatin, znižal za 38,3 % pri 5 mg odmerkih rosuvastatina, 44,6 % pri 10 mg in 50,0 % pri 20 mg, v primerjavi z 0,7 % v placebni skupini.

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

Po 52 tednih zdravljenja niso opazili nikakršnega učinka na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4). Ta študija (n=176) ni bila primerna za primerjavo redkih neželenih učinkov zdravila.

Rosuvastatin so raziskali tudi v 2-letni odprti študiji s titriranjem do ciljnih vrednosti pri 198 otrocih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 6 do 17 let (88 fantov in 110 deklet, stopnja po Tannerju < II-V). Začetni odmerek je bil za vse bolnike 5 mg rosuvastatina enkrat na dan. Bolnikom, starim od 6 do 9 let (n = 64), so lahko odmerek titrirali do največjega odmerka 10 mg enkrat na dan, bolnikom, starim od 10 do 17 let (n = 134) pa do največjega odmerka 20 mg enkrat na dan.

Po 24 mesecih zdravljenja z rosuvastatinom je bil povprečni odstotek (po metodi najmanjših kvadratov) zmanjšanja holesterola LDL od izhodišča -43 % (izhodišče: 236 mg/dl, 24. mesec: 133 mg/dl). Povprečni odstotki znižanja (po metodi najmanjših kvadratov) holesterola LDL od izhodišča so bili po posameznih starostnih skupinah: 6 do < 10 let -43 % (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl), od 10 do < 14 let -45% (izhodišče: 234 mg/dl, 24. mesec: 124 mg/dl) in od 14 do < 18 let -35% (izhodišče: 241 mg/dl, 24. mesec: 153 mg/dl).

Rosuvastatin v odmerkih 5 mg, 10 mg in 20 mg je v primerjavi z izhodiščem dosegel tudi statistično značilne povprečne spremembe naslednjih sekundarnih lipidnih in lipoproteinskih spremenljivk: HDL-holesterol, skupni holesterol, ne-HDL-holesterol, LDL-holesterol/HDL-holesterol, skupni holesterol/HDL-holesterol, trigliceridi/HDL-holesterol, ne-HDL-holesterol/HDL-holesterol, ApoB, ApoB/ApoA-1. Vse te spremembe so bile v smeri izboljšanih odzivov lipidov in so se ohranile v obdobju 2 let.

Po 24 mesecih zdravljenja niso ugotovili nobenega vpliva na rast, telesno maso, ITM ali spolno dozorevanje (glejte poglavje 4.4).

Rosuvastatin so v odmerku 20 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom raziskali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, multicentrični, navzkrižni študiji pri 14 otrocih in mladostnikih (starih od 6 do 17 let) s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Študija je obsegala aktivno 4-tedensko dietno uvodno fazo (med katero so bolniki jemali 10 mg rosuvastatina), navzkrižno fazo (ta je obsegala 6-tedensko obdobje zdravljenja z 20 mg, pred katerim ali za katerim je bilo 6-tedensko obdobje uporabe placeba) ter 12-tedensko vzdrževalno fazo (med katero so vsi bolniki prejeli 20 mg rosuvastatina). Bolniki, ki so ob vključitvi v študijo prejeli ezetimib ali zdravljenje z aferezo, so to nadaljevali med celotno študijo.

Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili statistično značilno ($p = 0,005$) znižanje holesterola LDL (22,3 %, 85,4 mg/dl oz. 2,2 mmol/l). Ugotovili so statistično značilna znižanja celokupnega holesterola (20,1 %, $p = 0,003$), holesterola ne-HDL (22,9 %, $p = 0,003$) in ApoB (17,1 %, $p = 0,024$). Po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina so v primerjavi s placebom ugotovili tudi znižanje trigliceridov ter razmerij holesterol LDL/holesterol HDL, celokupni holesterol/holesterol HDL, holesterol ne-HDL/holesterol HDL in ApoB/ApoA-1. Znižanje holesterola LDL po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina, ki je sledilo 6 tedenskemu jemanju placeba, se je ohranilo v 12 tednih stalnega zdravljenja.

Pri enem bolniku je po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 40 mg po titriranju odmerka prišlo do nadaljnega znižanja vrednosti holesterola LDL (za 8,0 %), celokupnega holesterola (za 6,7 %) in holesterola ne-HDL (za 7,4 %).

Med podaljšano študijo z odprtim zdravljenjem se je pri 9 od teh bolnikov pri jemanju 20 mg rosuvastatina v obdobju do 90 tednov znižanje vrednosti holesterola LDL ohranilo v obsegu od -12,1 % do -21,3 %.

Pri 7 ovrednotenih otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (starih od 8 do 17 let) iz odprte študije forsiranega titriranja (glejte zgoraj) je bil odstotek znižanja holesterola LDL (21,0 %), celokupnega holesterola (19,2 %) in holesterola ne-HDL (21,0 %) po 6 tednih zdravljenja z 20 mg rosuvastatina v primerjavi z izhodiščem skladen z znižanjem, opaženim v omenjeni študiji pri otrocih in mladostnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z rosuvastatinom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije, primarne kombinirane (mešane) dislipidemije in za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

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

Biotransformacija: Presnova rosuvastatina je majhna (približno 10 %). V *in vitro* študijah presnove so na človeških hepatocitih 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-desmetilni in laktonski presnovek. N-desmetilni presnovek je približno 50 % manj aktiven kot rosuvastatin, laktonski pa je klinično neaktiven. Več kot 90 % aktivnosti zaviranja reduktaze HMG-CoA v obtoku predstavlja rosuvastatin.

Izločanje: Z blatom se v nespremenjeni obliki izloči okoli 90 % odmerka rosuvastatina (absorbirana in neabsorbirana učinkovina), preostanek pa se izloči s sečem. Približno 5 % se

ga izloči s sečem v nespremenjeni obliki. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 19 ur. Razpolovni čas izločanja se s povečanjem 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 povečuje proporcionalno z njegovim odmerkom. Farmakokinetični parametri se po več dnevni odmerkih ne spremenijo.

Posebne populacije

Starost in spol: Starost in spol nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko rosuvastatina pri odraslih. Kaže, da je izpostavljenost pri otrocih in mladostnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo podobna ali nižja kot pri odraslih bolnikih z dislipidemijo (glejte "Pediatrska populacija", spodaj).

Rasa: V farmakokinetičnih študijah so ugotovili, da sta mediani vrednosti AUC in C_{max} pri osebah azijskega porekla (Japoncih, Kitajcih, Filipincih, Vietnamcih in Korejcih) približno dvakrat večji kot pri belcih; Indijci imajo približno 1,3-krat višje mediane vrednosti AUC in C_{max} . V populacijski farmakokinetični analizi niso odkrili klinično pomembnih razlik pri farmakokinetičnih lastnostih belcev in črncev.

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

Jetrna okvara: V študiji, v kateri so sodelovali preiskovanci z različnimi stopnjami jetrne okvare, niso dokazali povečanja izpostavljenosti rosuvastatinu pri preiskovancih, 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.

Genetski polimorfizmi: Odstranjevanje zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z rosuvastatinom, vključuje prenašalni beljakovini OATP1B1 in BCRP. Pri bolnikih z genetskim polimorfizmom SLCO1B1 (OATP1B1) in/ali ABCG2 (BCRP) obstaja tveganje za večjo izpostavljenost rosuvastatinu. Individualna polimorfizma SLCO1B1 c.521CC in ABCG2 c.421AA sta povezana z večjo izpostavljenostjo rosuvastatinu (AUC) kot genotipa SLCO1B1 c.521TT ali ABCG2 c.421CC. Ta specifična genotipizacija v klinični praksi ni uveljavljena, a za bolnike, za katere je znano, da imajo ta tipa polimorfizma, je priporočljiv nižji dnevni odmerek zdravila Coupet.

Pediatrska populacija: Dve farmakokinetični študiji z rosuvastatinom (danim v obliki tablet) pri pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, starih od 10 do 17 ali od 6 do 17 let (skupaj 214 bolnikov), sta pokazali, da je izpostavljenost pediatričnih bolnikov primerljiva ali manjša kot izpostavljenost odraslih bolnikov. Izpostavljenost rosuvastatinu je

bila v 2-letnem obdobju predvidljiva, kar zadeva odmerke in čas.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Specifični testi učinkov na hERG niso bili ovrednoteni. V kliničnih študijah niso opazili neželenih dogodkov, toda opazanja pri živalih, ki so bile izpostavljene odmerkom, podobnim kliničnim, so bila naslednja: v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov so opazili histopatološke spremembe na jetrih zaradi farmakološkega delovanja rosuvastatina pri miših in podganah, pri psih so opazili manjše spremembe na žolčniku, pri opicah pa sprememb ni bilo. Poleg tega so pri velikih odmerkih opazili toksično delovanje na testise pri opicah in psih.

Pri podganah so ugotovili toksično delovanje na sposobnost razmnoževanja: zmanjšalo se je število mladičev v leglu, njihova telesna masa in preživetje. Te učinke so opazili po uporabi odmerkov, ki so bili toksični za samico, pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila nekajkrat večja od terapevtske.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
silicizirana mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
smukec
natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

hipromeloza
manitol (E 421)
makrogol 6000
smukec
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju:
Plastenke: 100 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so na voljo v škatli, ki vsebuje OPA/Alu/PVC/Alu pretisne omote ali HDPE plastenko s PP zaporko in sušilnim sredstvom iz silikagela.

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Plastenska: 30, 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

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

H/10/00428/001-068

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 5. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 8. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 4. 2023