

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Coupet 10 mg filmom obložene tablete

Coupet 20 mg filmom obložene tablete

Coupet 40 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Coupet 10 mg sadrži 10 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Jedna filmom obložena tableta Coupet 20 mg sadrži 20 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Jedna filmom obložena tableta Coupet 40 mg sadrži 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 52,92 mg laktoze.

Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 105,84 mg laktoze.

Jedna filmom obložena tableta od 40 mg sadrži 211,68 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### **Coupet 10 mg**

Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «RSV 10» na jednoj strani promjera 5,8-6,4 mm i debljine 2,9-4,0 mm.

#### **Coupet 20 mg**

Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «RSV 20» na jednoj strani promjera 7,8-8,4 mm i debljine 3,6-4,6 mm.

#### **Coupet 40 mg**

Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete s utisnutom oznakom «RSV 40» na jednoj strani promjera 9,9-10,5 mm i debljine 4,8-5,9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Liječenje hiperkolesterolemije**

Kod primarne hiperkolesterolemije (tip IIa uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili miješane dislipidemije (tip IIb) kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina, kao dodatak dijjeti, kad provođenje primjerene dijete i drugih nefarmakoloških mjera (primjerice vježbanje, smanjenje težine) ne daje zadovoljavajuće rezultate.

Kod homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, kod odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina, kao dodatak dijjeti i drugim postupcima snižavanja lipida (npr. plazmafereza LDL kolesterola) ili u slučajevima kad ti postupci nisu primjereni.

## **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

Prevenција ozbiljnih kardiovaskularnih događaja u bolesnika za koje je procijenjeno da imaju visok rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (vidjeti dio 5.1.), kao dodatak korekciji drugih faktora rizika.

### **4.2. Doziranje i način primjene**

Prije početka liječenja, bolesnik treba biti na standardnoj dijeti za snižavanje kolesterola koja se mora provoditi i tijekom liječenja. Dozu treba individualizirati prema cilju terapije i odgovoru bolesnika, koristeći trenutne smjernice u liječenju.

#### Doziranje

**Doze lijeka koje se postižu jačinom od 5 mg nije moguće postići lijekom Coupet u jačinama 10 mg, 20 mg, 40 mg, jer se radi o filmom obloženoj tableti koju nije moguće dijeliti. Dozu lijeka od 5 mg moguće je postići primjenom drugih lijekova s djelatnom tvari rosuvastatin dostupnim na tržištu.**

Dozu treba individualizirati u skladu s terapijskim ciljem i odgovorom svakog pojedinog bolesnika, koristeći pri tome usuglašene važeće smjernice.

#### **Liječenje hiperkolesterolemije**

Preporučena početna doza rosuvastatina iznosi 5 mg ili 10 mg i uzima se peroralno jednom dnevno, u bolesnika koji nisu uzimali statine ili u onih prebačenih s nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze na Coupet.

Izbor početne doze je individualan i ovisi o vrijednosti kolesterola u krvi, drugim kardiovaskularnim rizicima kao i o mogućim nuspojavama (vidjeti ispod).

Povećanje doze može se provesti nakon 4 tjedna, ako to bude potrebno (vidjeti dio 5.1.). S obzirom na povećan broj prijava nuspojava s dozom od 40 mg u usporedbi s manjim dozama rosuvastatina (vidjeti dio 4.8.), titriranje doze do maksimalne doze od 40 mg može se razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (osobito u onih s obiteljskom hiperkolesterolemijom), koji s dozom od 20 mg ne mogu dostići terapijski cilj i koji će se rutinski nadzirati (vidjeti dio 4.4.). Kad se počinje primjenjivati doza od 40 mg, preporuča se specijalistički nadzor.

## **Prevenција kardiovaskularnih događaja**

U studiji u kojoj je ispitivano smanjenje rizika za kardiovaskularne događaje, primjenjivana je dnevna doza od 20 mg (vidjeti dio 5.1.).

### **Pedijatrijska populacija**

Primjena lijeka kod djece treba biti pod nadzorom liječnika specijalista.

#### Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina (Tanner stadij < II-V)

##### Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Uobičajena početna doza u djece i adolescentata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 5 mg dnevno.

- U djece dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi od 5-10 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajeni raspon peroralne doze iznosi od 5-20 mg jednom dnevno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titriranje treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, te prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.4.).

Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje razine kolesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

#### Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

Preporučena maksimalna doza u djece u dobi od 6 do 17 godina s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je 20 mg jednom na dan.

Ovisno o dobi, težini i prethodnom uzimanju statina, preporuča se početna doza od 5 do 10 mg jednom na dan. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jednom na dan treba provoditi sukladno individualnom odgovoru i podnošljivosti u pedijatrijskih bolesnika, te prema preporukama za pedijatrijsko liječenje (vidjeti dio 4.4.). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti započeti standardnu dijetu za snižavanje kolesterola, te ovu dijetu treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno.

Tablete od 40 mg nisu prikladne za primjenu u pedijatrijskoj populaciji.

#### Djeca mlađa od 6 godina starosti

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Stoga se rosuvastatin ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 6 godina.

#### **Stariji bolesnici**

Bolesnicima iznad 70 godina starosti preporuča se početi liječenje s 5 mg rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Nisu potrebne druge prilagodbe doze u odnosu na godine.

#### **Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega**

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blago do umjereno oštećenom funkcijom bubrega.

U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporuča se početna doza od 5 mg.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega.

Primjena Coupet tableta u svim dozama kontraindicirana je za bolesnike s teško oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 5.2.).

#### **Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre**

Nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu u osoba koje prema Child-Pughovoj klasifikaciji imaju 7 ili manje bodova. Povećana sistemska izloženost bila je, međutim, primijećena u osoba s 8 i 9 bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji (vidjeti dio 5.2.). U takvih se bolesnika mora razmotriti procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Nema iskustva s osobama koje imaju više od 9 bodova prema Child-Pughovoj klasifikaciji.

Coupet je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3.).

#### **Rasa**

Povećana sistemska izloženost zapažena je u Azijata (vidjeti dio 4.3., 4.4. i 5.2.).

U tih bolesnika preporučena početna doza iznosi 5 mg. Doza od 40 mg kontraindicirana je u ovih bolesnika.

#### **Genetski polimorfizam**

Poznati su specifični tipovi genskog polimorfizma koji mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2.). Za bolesnike za koje se zna da imaju te specifične tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza rosuvastatina.

#### **Doziranje u bolesnika s predisponirajućim faktorima za miopatiju**

Preporuča se početna doza rosuvastatina od 5 mg u bolesnika sa predisponirajućim faktorima za miopatiju (vidjeti dio 4.4.). U nekih od tih bolesnika kontraindicirana je primjena doze od 40 mg (vidjeti dio 4.3.).

### **Istodobno primijenjeni lijekovi**

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Povećan je rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) kada se rosuvastatin primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcije s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i neki inhibitori proteaze, uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.). Kad god je to moguće, treba razmotriti primjenu alternativnih lijekova te po potrebi razmotriti i privremeni prekid liječenja Coupet tabletama. U situacijama kada je istodobna primjena navedenih lijekova s Coupet tabletama neizbježna, mora se pažljivo razmotriti korist i rizici istodobne primjene kao i prilagodba doze Coupet tableta (vidjeti dio 4.5.).

### Način primjene

Kroz usta.

Coupet se može uzimati u bilo koje vrijeme, neovisno o obroku.

### **4.3. Kontraindikacije**

Rosuvastatin je kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- u bolesnika s aktivnom bolesti jetre, uključujući neobjašnjeno, trajno povećanje vrijednosti serumskih transaminaza i bilo koje povećanje vrijednosti serumskih transaminaza koje je više od 3 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)
- u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- u bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istodobno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin
- za vrijeme trudnoće i dojenja te u žena u fertilnoj dobi koje ne koriste odgovarajuće kontraceptivne mjere.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min)
  - hipotireoza
  - osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
  - prethodna povijest mišićne toksičnosti s nekim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
  - zloupotreba alkohola
  - situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi
  - Azijati
  - istodobna primjena fibrata
- (vidjeti dio 4.4., 4.5. i 5.2.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Učinci na funkciju bubrega

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom, uglavnom tubularna, primijećena u bolesnika koji su liječeni višim dozama rosuvastatina, posebice 40 mg, bila je u većini slučajeva prolazna ili povremena. Proteinurija se nije pokazala kao prediktor akutne ili progresivne bolesti bubrega (vidjeti dio 4.8.). Učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrežnih nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet je veća za dozu od 40 mg. Procjenu funkcije bubrega treba razmotriti kod rutinskog praćenja bolesnika koji se liječe rosuvastatinom u dozi od 40 mg.

### Učinci na skeletne mišiće

Učinci na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija i rijetko rabdomioliza zabilježeni su u bolesnika liječenih rosuvastatinom u svim terapijskim dozama, a osobito dozama većim od 20 mg. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize pri istodobnoj primjeni ezetimiba i inhibitora HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija se ne može isključiti (vidjeti dio 4.5.), te je potreban oprez kod primjene ove kombinacije lijekova.

Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, učestalost prijavljivanja rabdomiolize povezane s rosuvastatinom nakon stavljanja lijeka u promet veća je za dozu od 40 mg.

### *Određivanje kreatin-kinaze*

Kreatin-kinaza (CK) se ne bi trebala određivati nakon napornog vježbanja ili kada postoji bilo kakav prihvatljiv alternativni uzrok povećanja CK koji može utjecati na interpretaciju rezultata. Ukoliko su početne vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), radi potvrde nalaza, mjerenje treba ponoviti unutar 5 do 7 dana. Ako ponovljeno testiranje potvrdi početne vrijednosti CK više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti, liječenje se ne smije započeti.

### *Prije liječenja*

Coupet, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba propisivati s oprezom bolesnicima s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. To su:

- oštećena funkcija bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih bolesti
- prethodna povijest mišićne toksičnosti s drugim inhibitorom HMG-CoA reduktaze ili fibratima
- zlouporaba alkohola
- dob veća od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti dijelove 4.2., 4.5. i 5.2.)
- istodobna primjena fibrata.

U takvih bolesnika treba razmotriti rizik u odnosu na moguću korist liječenja te se preporučuje klinički nadzor. Ako su vrijednosti CK značajno povišene (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti), liječenje ne treba započinjati.

### *Tijekom liječenja*

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjive mišićne bolove, slabost ili grčeve, osobito ako su povezani s malaksalošću ili temperaturom. U tih se bolesnika mora odrediti kreatin kinaza (CK). Liječenje treba prekinuti ukoliko su vrijednosti CK značajno povećane (više od 5 puta iznad gornje granice normalne vrijednosti) ili ako su mišićni simptomi ozbiljni i dnevno uzrokuju nelagodu (čak i onda ako su vrijednosti CK povišene 5 puta ili manje u odnosu na gornju granicu normalne vrijednosti).

Ako se simptomi povuku i vrijednosti CK vrate na normalu, tada treba razmisliti o ponovnom uvođenju tableta Coupet ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi, uz pomni nadzor. Rutinsko praćenje vrijednosti CK u asimptomatskih bolesnika nije opravdano.

Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze koji se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Coupet potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza za povećane učinke na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno primali rosuvastatin i neki drugi lijek. Međutim, povećana incidencija miozitisa i miopatije primjećena je u bolesnika koji su primali neke druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivate fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaza i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se uzima istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga kombinacija Coupet tableta i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od budućih promjena vrijednosti lipida pri kombiniranoj primjeni Coupet tableta s fibratima ili niacinom treba pažljivo ocijeniti prema potencijalnim rizicima takvih kombinacija. Kontraindicirano je istodobno uzimanje doze od 40 mg i fibrata (vidjeti dio 4.5. i 4.8.).

Coupet se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim oblikom fusidatne kiseline, kao ni unutar 7 dana od prestajanja uzimanja fusidatne kiseline. U bolesnika gdje je primjena fusidatne kiseline neophodna, treba prekinuti liječenje statinom za vrijeme trajanja terapije fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali statine i fusidatnu kiselinu (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.5.). Bolesnika treba savjetovati da hitno zatraži savjet liječnika u slučaju pojave bilo kakvih simptoma slabosti mišića, boli ili osjetljivosti. Terapija statinima može se ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline. U iznimnim okolnostima u kojima je potrebno produljiti sistemsku uporabu fusidatne kiseline, primjerice za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnim davanjem lijeka Coupet i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja, a pod strogim liječničkim nadzorom.

Coupet ne smiju uzimati bolesnici s akutnim, teškim stanjima koja upućuju na miopatiju ili predispoziciju za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći kirurški zahvati, trauma, teški metabolički, endokrini i elektrolitski poremećaji ili nekontrolirani napadaji).

#### Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti po život opasne ili smrtonosne, zabilježene su kod primjene rosuvastatina (vidjeti dio 4.8). U trenutku propisivanja terapije, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija, te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje lijekom Coupet treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje.

Ako je prilikom primjene lijeka Coupet bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje lijekom Coupet u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

#### Učinci na jetru

Kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, Coupet se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkoholnih pića i/ili imaju bolest jetre u anamnezi. Preporučuje se prije početka liječenja i 3 mjeseca nakon toga, napraviti pretrage jetrene funkcije. Coupet tablete treba prestati uzimati ili se doza mora smanjiti ako su vrijednosti transaminaza u serumu 3 puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Učestalost prijava ozbiljnih jetrenih nuspojava (uglavnom povećanja jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet je veća kod primjene doze od 40 mg.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom koja je uzrokovana hipotireozom ili nefrotskim sindromom, prije početka liječenja tabletama Coupet, treba liječiti osnovnu bolest.

#### Rasa

Farmakokinetičke studije pokazuju povećanu izloženost lijeku u Azijata u usporedbi s bijelcima (vidjeti dio 4.2., 4.3. i 5.2.).

#### Inhibitori proteaze



Opazena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu u osoba koje su rosuvastatin primale istodobno s različitim inhibitorima proteaze u kombinaciji s ritonaviro. Treba razmotriti i korist od snižavanja lipida primjenom Coupet tableta u bolesnika zaraženih HIV-om koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi kod uvođenja i povećanja doze Coupet tableta u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Ne preporučuje se istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaze, bez prilagodbe doze Coupet tableta (vidjeti dio 4.2. i 4.5.).

#### Nepodnošenje laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Intersticijska bolest pluća

Intersticijska bolest pluća je bila prijavljivana u iznimnim slučajevima, tijekom liječenja nekim statinima, naročito za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8.). Simptomi bolesti mogu uključiti dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ukoliko se posumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje statinima.

#### Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da lijekovi iz skupine statina podižu razinu glukoze u krvi, a u pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak budućeg dijabetesa mogu producirati razinu hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je, međutim, prevladan redukcijom vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne bi trebao biti razlogom za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba nadzirati klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

U studiji JUPITER je učestalost prijave dijabetes melitusa bila 2,8% za rosuvastatin i 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika kod kojih je vrijednost glukoze u krvi natašte iznosila od 5,6 do 6,9 mmol/l.

#### Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih karakteristika spolnog sazrijevanja prema Tannerovoj ljestvici pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina, koji uzimaju rosuvastatin je ograničena na razdoblje od godinu dana. Nakon 2 godine studijske terapije, nisu bili primijećeni nikakvi učinci na rast, težinu, BMI ili na spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1.).

U kliničkom ispitivanju djece i adolescenata tijekom 52 tjedna primjene rosuvastatina, češće su zabilježena povećanja CK više od 10 puta iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi nakon tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih ispitivanja na odraslima (vidjeti dio 4.8.).

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **Učinak istodobno primijenjenih lijekova na rosuvastatin**

**Inhibitori transportnih proteina:** Rosuvastatin je supstrat određenih transportnih proteina, uključujući transporter pohrane u jetru OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena Coupet tableta s lijekovima koji su inhibitori tih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećati rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5. Tablica 1).

**Ciklosporin:** Tijekom istodobne primjene rosuvastatina i ciklosporina, vrijednosti AUC (površina ispod krivulje, engl. *Area Under the Curve*) rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta veće nego u zdravih ispitanika (vidjeti Tablicu 1). Coupet je kontraindiciran u bolesnika koji istodobno primaju ciklosporin (vidjeti dio 4.3.). Istodobna primjena nije utjecala na koncentraciju ciklosporina u plazmi.

**Inhibitori proteaze:** Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaze može jako povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Primjerice, u farmakokinetičkom je ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombiniranog lijeka koji sadrži dva inhibitora proteaze (300 mg atazanovira/100 mg ritonavira) u zdravih dobrovoljaca dovela do približno trostrukog povećanja AUC-a te približno sedmerostrukog povećanja vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) rosuvastatina. Istodobna primjena Coupet tableta i nekih kombinacija inhibitora proteaze može se razmotriti nakon pomnog razmatranja prilagodbe doze Coupet tableta na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 4.5. Tablica 1).

**Gemfibrozil i i ostali lijekovi za snižavanje lipida:** Istodobna primjena rosuvastatina i gemfibrozila rezultira dvostrukim povećanjem  $C_{max}$  i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4.). Na temelju podataka iz specifičnih interakcijskih studija, ne očekuje se bilo kakva relevantna farmakokinetička interakcija s fenofibratom, iako je farmakodinamička interakcija moguća. Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina (nikotinska kiselina), koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan, ili više), povećavaju rizik od miopatije kada se uzimaju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zato što i sami mogu uzrokovati miopatiju kada se primjenjuju u monoterapiji. Kontraindicirana je istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg sa fibratima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Ovi bolesnici trebaju također započeti terapiju sa dozom od 5 mg.

**Ezetimib:** Istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba povećala je AUC rosuvastatina za 1,2 puta, u osoba s hiperkolesterolemijom (Tablica 1). Međutim, ne može se isključiti farmakodinamička interakcija između tableta Coupet i ezetimiba koja bi mogla dovesti do nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

**Antacidi:** Istodobna primjena rosuvastatina i suspenzije antacida koja sadržava aluminij i magnezij hidroksid rezultira smanjivanjem koncentracije rosuvastatina u plazmi za oko 50 %. Taj je učinak bio nešto slabiji kada se antacid uzimao dva sata nakon rosuvastatina. Klinički značaj te interakcije do sada nije ispitan.

**Eritromicin:** Istodobna primjena rosuvastatina i eritromicina rezultira 20 %-tnim smanjenjem AUC-a i 30 %-tnim smanjenjem  $C_{max}$  rosuvastatina. Ova interakcija može biti uzrokovana povećanjem motiliteta crijeva koju uzrokuje eritromicin.

**Tikagrelor:** Tikagrelor može uzrokovati bubrežnu insuficijenciju te može utjecati na izlučivanje rosuvastatina putem bubrega, povećavajući rizik od nakupljanja rosuvastatina. Iako sam mehanizam nije poznat, u nekim je slučajevima istodobna primjena tikagrelora i rosuvastatina dovela do smanjenja bubrežne funkcije, povišene razine kreatin fosfokinaze te rhabdomiolize.

**Enzimi citokroma P450:** Rezultati *in vivo* i *in vitro* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor, ni induktor izoenzima citokroma P450. Osim toga, rosuvastatin je slab supstrat za te izoenzime. Stoga se ne očekuju interakcije između lijekova koje bi bile posljedica metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu zabilježene klinički relevantne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4), odnosno ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

**Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti i Tablicu 1):** Kada je neophodno da se Coupet primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doza Coupet tableta mora se prilagoditi. Započinje se s dozom od 5 mg Coupet tableta jednom na dan ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) približno dvostruko ili veće. Maksimalnu dnevnu dozu Coupet tableta treba prilagoditi tako da očekivana izloženost rosuvastatinu ne prijeđe onu koja se postiže primjenom dnevne doze Coupet tableta od 40 mg kada se



uzima bez popratnih lijekova koji mogu izazvati interakciju, primjerice doza od 20 mg Coupet tableta s gemfibrozilom (povećanje od 1,9 puta) i doza od 10 mg Coupet tableta s kombinacijom atazanavir/ritonavir (povećanje od 3,1 puta).

Ako se opazi da lijek povećava AUC rosuvastatina za manje od dvaput, početnu dozu ne treba smanjivati, ali potreban je oprez ako se doza lijeka Coupet povećava iznad 20 mg.

**Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC; u padajućem nizu po veličini učinka) iz objavljenih kliničkih ispitivanja**

<b>Povećanje AUC-a rosuvastatina od 2 ili više od 2 puta</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC-a rosuvastatina*</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (400 mg -100 mg -100 mg) + voksilaprevir (100 mg), OD, 15 dana	10 mg, jedna doza	7,4 puta ↑
Ciklosporin 75 mg BID do 200 mg BID, 6 mjeseci	10 mg OD, 10 dana	7,1 puta ↑
Darolutamid 600 mg BID, 5 dana	5 mg, jedna doza	5,2-puta ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 dana	5 mg jedna doza	3,8-puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg, OD, 8 dana	10 mg, jedna doza	3,1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg, OD	10 mg, jedna doza	2,7-puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg, OD/ dasabuvir 400 mg, BID, 14 dana	5 mg, jedna doza	2,6-puta ↑
Teriflunomid	Nije dostupno	2,5-puta ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg, OD, 11 dana	10 mg, jedna doza	2,3-puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, OD, 7 dana	5 mg jedanput dnevno, 7 dana	2,2-puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, BID, 17 dana	20 mg OD, 7 dana	2,1 puta ↑
Klopidogrel 300 mg u udarnoj dozi, te dodatno 75 mg nakon 24 sata	20 mg, jedna doza	2 puta ↑

Fostamatinib 100 mg, BID	20 mg, jedna doza	2 puta ↑
Febuksostat 120 mg, OD	10 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
Gemfibrozil 600 mg, BID, 7 dana	80 mg, jedna doza	1,9 puta ↑
<b>Povećanje AUC-a rosuvastatina manje od 2 puta</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC-a rosuvastatina*</b>
Eltrombopag 75 mg, OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,6 puta ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg, BID, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	1,5 puta ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg, BID, 11 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑
Dronedaron 400 mg, BID	Nije dostupno	1,4 puta ↑
Itrakonazol 200 mg, OD, 5 dana	10 mg, jedna doza	1,4 puta ↑**
Ezetimib 10 mg, OD, 14 dana	10 mg, OD, 14 dana	1,2 puta ↑**
<b>Smanjenje AUC-a rosuvastatina</b>		
<b>Režim doziranja lijeka koji izaziva interakciju</b>	<b>Režim doziranja rosuvastatina</b>	<b>Promjena AUC-a rosuvastatina*</b>
Eritromicin 500 mg, QID, 7 dana	80 mg, jedna doza	28% ↓
Baikalin 50 mg, TID, 14 dana	20 mg, jedna doza	47% ↓

\* Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između primjene rosuvastatina u navedenoj kombinaciji i samostalno; Podaci izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu samog rosuvastatina.

Porast je prikazan kao “↑”, sniženje kao “↓”,

\*\* Provedeno je više ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina, u tablici je prikazan najznačajniji omjer

OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Sljedeći lijekovi/kombinacije lijekova nisu imali klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu pri istodobnoj primjeni:

Aleglitazar 0,3 mg, 7 dana; Fenofibrat 67 mg, TID, 7 dana; Flukonazol 200 mg, OD, 11 dana; Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg, BID, 8 dana; Ketokonazol 200 mg, BID, 7 dana; Rifampin 450 mg, OD, 7 dana; Silimarin 140 mg, TID, 5 dana.

### Učinak rosuvastatina na istodobno primijenjene lijekove

**Antagonisti vitamina K:** Kao što je slučaj i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, početak liječenja ili titriranje prema većim dozama tableta Coupet u bolesnika koji istodobno uzimaju antagoniste vitamina K (npr. varfarin ili drugi kumarinski antikoagulansi) može rezultirati povećanjem vrijednosti INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid uzimanja ili smanjenje doze tableta Coupet može rezultirati smanjivanjem INR-a. U takvim slučajevima, poželjno je primjereno praćenje INR-a.

**Oralni kontraceptivi/ hormonsko nadomjesno liječenje (HNL):** Istodobna primjena rosuvastatina i oralnog kontraceptiva rezultira povećanjem AUC-a etinil-estradiola i norgestrela za 26%, odnosno 34%. Ovo povećanje razine u plazmi treba uzeti u obzir kada se određuje doza oralnog kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o istodobnoj primjeni rosuvastatina i hormonskog nadomjesnog liječenja (HNT), pa se stoga sličan učinak ne može isključiti. Međutim, u kliničkim ispitivanjima, žene su tu kombinaciju u velikoj mjeri koristile i dobro su je podnosile.

### Ostali lijekovi:

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se klinički značajna interakcija s digoksinom.

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija rosuvastatinom i fusidatnom kiselinom nisu provedena.

Rizik od miopatije, uključujući rhabdomiolizu, može se povećati pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (radi li se o farmakodinamičkoj, farmakokinetičkoj ili obje) nije još poznat. Prijavljeni su slučajevi pojave rhabdomiolize (uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje lijekom Coupet mora se prekinuti tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti dio 4.4.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Coupet je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene u fertilnoj dobi moraju koristiti odgovarajuće mjere kontracepcije.

### Trudnoća

Budući da su kolesterol i ostali proizvodi biosinteze kolesterola prijeko potrebni za razvoj ploda, mogući rizik inhibicije HMG-CoA reduktaze nadmašuje koristi liječenja u trudnoći. Ispitivanja na životinjama daju ograničen broj podataka o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3.). Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti.

#### Dojenje

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakora. Nema podataka o izlučivanju u mlijeko majke (vidjeti dio 4.3.).

#### Plodnost

Nema poznatih učinaka na plodnost nakon uzimanja rosuvastatina.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja koja bi utvrdila učinak Coupet tableta na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, na temelju farmakodinamičkih svojstava mala je vjerojatnost da bi Coupet mogao utjecati na tu sposobnost. Pri upravljanju vozilom ili strojem treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja ovog lijeka može javiti omaglica.

### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave primijećene tijekom liječenja rosuvastatinom obično su blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4 % bolesnika koji su liječeni rosuvastatinom, povuklo se iz istraživanja zbog nuspojava.

#### Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj je tablici prikazan profil nuspojava rosuvastatina na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i opsežnog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Navedene nuspojave razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja i organskim sustavima.

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način:

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

**Tablica 2. Nuspojave na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet**

<b>Organski sustav</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		
<i>Endokrini poremećaji</i>	dijabetes melitus <sup>1</sup>				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja, omaglica			polineuropatija, gubitak	periferna neuropatija,

				pamćenja	poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more), miastenija gravis
<i>Poremećaji oka</i>					okularna miastenija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>					kašalj, dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, mučnina, bol u abdomenu		pankreatitis		proljev
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			povišene vrijednosti jetrenih transaminaza	žutica, hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		pruritus, osip, urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	mialgija		miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza, sindrom sličan lupusu, ruptura mišića	artralgija	Poremećaji tetiva, ponekad zakomplicirani rupturom Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				ginekomastija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	astenija				edem

<sup>1</sup> Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti drugih faktora rizika (vrijednosti glukoze u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Kao što je slučaj i s ostalim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, incidencija nuspojava lijeka ovisna je o dozi.

### **Učinci na bubreg**

Proteinurija, otkrivena indikatorskom trakom i uglavnom tubularne naravi, primijećena je u bolesnika koji su se liječili rosuvastatinom. Promjene vrijednosti proteina u urinu od „negativnog“ ili „u tragovima“ do ++ (vrlo pozitivno) ili više primijećene su u <1 % bolesnika tijekom liječenja s 10 i 20 mg, odnosno u približno 3 % bolesnika koji su uzimali dozu od 40 mg. Manje povećanje od „negativnog“ ili „u tragovima“ do + (pozitivno) primijećeno je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija slabi ili spontano nestaje tijekom daljnjeg liječenja.

Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustvom nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije utvrđena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Opažena je hematurija u bolesnika pri primjeni rosuvastatina i prema podacima iz kliničkih ispitivanja učestalost je bila niska.

#### ***Učinci na skeletne mišiće***

Učinci na skeletne mišiće npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) te u rijetkim slučajevima rabdomioliza, sa i bez akutnog zatajenja bubrega, prijavljeni su u bolesnika koji su se liječili bilo kojom dozom rosuvastatina, a poglavito s dozom višom od 20 mg.

O dozi ovisno povećanje vrijednosti kreatin kinaze, primijećeno je u bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna. Ako se povećaju vrijednosti kreatin kinaze više od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti, uzimanje lijeka se mora prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

#### ***Učinci na jetru***

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, o dozi ovisno povećanje transaminaza primijećeno je u malog broja bolesnika koji su uzimali rosuvastatin. Većina slučajeva bila je blaga, asimptomatska i prolazna.

#### **Sljedeće nuspojave prijavljene su pri liječenju pojedinim statinima:**

- poremećaji seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4.)

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih i jetrenih nuspojava (uglavnom povišene vrijednosti jetrenih transaminaza) veća je za dozu od 40 mg.

#### **Pedijatrijska populacija**

U kliničkom ispitivanju na djeci i adolescentima koji su primali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, češće su primijećena povećanja kreatin kinaze >10x iznad gornje granice referentne vrijednosti i mišićni simptomi poslije tjelovježbe ili povećane fizičke aktivnosti u usporedbi s nalazima iz kliničkih studija na odraslima (vidjeti dio 4.4.). U svakom drugom pogledu, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

Nema posebnoga načina liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja bolesniku se pruža simptomatsko liječenje i uvode se potporne mjere prema potrebi. Moraju se nadzirati vrijednosti kreatin kinaze i jetrena funkcija. Hemodijaliza najvjerojatnije ne bi bila korisna.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici), inhibitori HMG-CoA reduktaze; ATK oznaka: C10AA07

#### Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni i kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A u mevalonat, prekursora kolesterola. Rosuvastatin djeluje primarno u jetri, ciljnom organu za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL-receptora na površini stanice, povećavajući apsorpciju i katabolizam LDL-a (lipoproteina niske gustoće). Rosuvastatin koči sintezu VLDL-a (lipoproteini vrlo niske gustoće) u jetri, smanjujući na taj način ukupan broj VLDL i LDL-čestica.

#### Farmakodinamički učinci

Rosuvastatin smanjuje povećani LDL kolesterol, ukupni kolesterol i trigliceride (TG) te povećava HDL kolesterol. Također, smanjuje ApoB, ne-HDL kolesterol, VLDL kolesterol, VLDL trigliceride i povećava ApoA-I (vidjeti tablicu 3). Rosuvastatin također snižava omjere LDL kolesterol/HDL kolesterol, ukupni kolesterol/HDL kolesterol, ne-HDL kolesterol/HDL kolesterol i ApoB/ApoA-I.

**Tablica 3. Odgovor na liječenje bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja promjena u % od osnovnih vrijednosti)**

Doza (mg)	N	LDL kolesterol	ukupni kolesterol	HDL kolesterol	TG	ne-HDL kolesterol	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

Terapijski učinak postiže se unutar jednog tjedna nakon početka primjene, a 90 % maksimalnog odgovora postiže se za 2 tjedna. Maksimalan odgovor postiže se obično za 4 tjedna i održava se nakon toga.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Rosuvastatin je učinkovit u odraslih osoba s hiperkolesterolemijom, s ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol i dob, kao i u posebnim skupinama bolesnika, kao što su bolesnici s dijabetesom ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Prema kumulativnim rezultatima kliničkih ispitivanja faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tip IIa i IIb (srednje početne vrijednosti LDL kolesterola oko 4,8 mmol/l) sukladno ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society* - EAS, 1998. godine). Oko 80 % bolesnika koji su se liječili s 10 mg dostiglo je EAS-ove ciljne vrijednosti LDL-C (manje od 3 mmol/l).

U jednoj velikoj studiji na 435 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom primijenio se rosuvastatin u dozi od 20 mg do 80 mg po ubrzanom planu titriranja doze. Sve su doze pokazale povoljne učinke na vrijednosti lipida i krajnje ciljeve liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (tijekom 12 tjedana liječenja) razine LDL kolesterola smanjile su se za 53%, a ciljne

vrijednosti LDL kolesterola prema EAS smjernicama (manje od 3 mmol/l) postignute su u 33% bolesnika.

U jednom otvorenom kliničkom pokusu po ubrzanom planu titiranja doze ocjenjivao se odgovor 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih bolesnika) s homozigotnom familijarnom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj je populaciji srednje smanjenje LDL kolesterola iznosilo 22%.

U jednoj kliničkoj studiji s ograničenim brojem bolesnika uočena je dodatna djelotvornost rosuvastatina u snižavanju triglicerida pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i fenofibrata, odnosno dodatni učinak u povećanju vrijednosti HDL kolesterola pri kombiniranoj primjeni rosuvastatina i niacina (vidjeti dio 4.4.).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina s niskim rizikom za razvoj koronarne srčane bolesti (definirano rizikom prema Framinghamskoj studiji <10% kroz 10 godina), sa srednjom vrijednosti LDL kolesterola od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime medije karotidnih arterija – CIMT), primalo je ili 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. U usporedbi s placebo, rosuvastatin je značajno usporio stopu progresije maksimalne debljine intime medije karotidnih arterija na svih 12 mjernih mjesta na karotidnoj arteriji, u odnosu na placebo, i to za -0,0145 mm/godini [95%-tni interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; p <0,0001]. Promjene u odnosu na početne vrijednosti iznosile su -0,0014 mm/godini (-0,12%/godini, statistički neznačajno), za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12%/godini; p <0,0001) za placebo. Još uvijek nije utvrđena izravna povezanost između smanjenja debljine intime medije karotidnih arterija i smanjenog rizika za kardiovaskularne događaje. Bolesnici uključeni u METEOR studiju imali su nizak rizik za razvoj koronarne bolesti srca i ne predstavljaju ciljnu populaciju za rosuvastatin 40 mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2.).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) ocjenjivan je učinak rosuvastatina na pojavu teških kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom u 17802 osobe, muškaraca starih 50 i više godina i žena starih 60 i više godina. Sudionici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo (n = 8901), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno (n = 8901) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U skupini koja je primala rosuvastatin, razina LDL kolesterola je bila snižena za 45 % (p <0,001) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika s osnovnim rizikom prema Framinghamskom sustavu za procjenu kardiovaskularnog rizika > 20% (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda (p = 0,028) u skupini koja je primala rosuvastatin u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesnik-godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika (p = 0,193).

U naknadnoj analizi visokorizične podskupine ispitanika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu procjene rizika  $\geq 5$  % (ekstrapolirano da bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda (p = 0,0003) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesnik-godina iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj skupini (p = 0,076).

U studiji JUPITER 6,6% bolesnika u rosuvastatin skupini i 6,2% bolesnika u placebo skupini je prekinulo liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (0,3 % rosuvastatin skupina, 0,2 % placebo skupina), bolovi u trbuhu (0,03 % rosuvastatin skupina, 0,02 % placebo skupina) i osip (0,02 % rosuvastatin skupina, 0,03 % placebo skupina). Najčešći štetni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije mokraćnog sustava (8,7 % rosuvastatin skupina, 8,6 % placebo skupina), nazofaringitis (7,6 % rosuvastatin skupina, 7,2 % placebo skupina), bol u leđima (7,6 % rosuvastatin skupina, 6,9 % placebo skupina) i mijalgija (7,6 % rosuvastatin skupina, 6,6 % placebo skupina).

#### Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebo-kontroliranom 12-tjednom kliničkom ispitivanju (n = 176; 97 dječaka i 79 djevojčica) bolesnici starosti 10-17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prve mjesečnice) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan. Nakon toga su svi (n = 173; 96 dječaka i 77 djevojčica) uzimali rosuvastatin jednom dnevno u trajanju od 40 tjedana (otvorena faza titracije doze rosuvastatina). Na početku ispitivanja, približno 30% bolesnika je bilo u dobi između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38,3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44,6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50,0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u usporedbi 0,7% kod placeba.

Na kraju 40-tjedne otvorene faze titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40,5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL kolesterola koja je niža od 2,8 mmol/l.

Nakon 52 tjedna liječenja tijekom ispitivanja, nisu otkriveni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.). Ova studija (n = 176) nije pogodna za otkrivanje rijetkih štetnih događaja.

Rosuvastatin je ispitivan i u 2-godišnjem otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti, u kojem je sudjelovalo 198 djece s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Tanner stadij < II-V). Početna doza za sve bolesnike bila je 5 mg rosuvastatina jednom dnevno. U bolesnika u dobi od 6 do 9 godina (n=64) doza se mogla titrirati do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno, a u bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja rosuvastatinom, srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednje postotno smanjenje LDL kolesterola od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosilo je: -43% u dobnoj skupini od 6 do <10 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl), -45% u dobnoj skupini od 10 do <14 godina (početna vrijednost: 234 mg/dl, 24. mjesec: 124 mg/dl) te -35% u dobnoj skupini od 14 do <18 godina (početna vrijednost: 241 mg/dl, 24. mjesec: 153 mg/dl).

Primjenom rosuvastatina u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg postignute su i statistički značajne srednje promjene u odnosu na početnu vrijednost za sljedeće sekundarne lipidne i lipoproteinske varijable: HDL kolesterol, ukupni kolesterol, ne-HDL kolesterol, omjer LDL i HDL kolesterola, omjer ukupnog i HDL kolesterola, omjer triglicerida i HDL kolesterola, omjer ne-HDL i HDL kolesterola, ApoB, omjer ApoB i ApoA-1. Sve su te promjene ukazivale na poboljšanje lipidnih odgovora te su se održale tijekom 2 godine.

Nakon 24 mjeseca liječenja nisu primijećeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ni spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4.).

Rosuvastatin je proučavan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, unakrsnom ispitivanju s 20 mg jednom dnevno u odnosu na placebo kod 14 djece i

adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu četverotjednu fazu uvođenja dijete tijekom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom 10 mg, cross-over fazu koja se sastojala od 6-tjednog razdoblja liječenja rosuvastatinom 20 mg kojem je prethodilo ili mu je slijedilo 6-tjedno razdoblje primjene placeba, i 12-tjednu fazu održavanja tijekom koje su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom 20 mg. Bolesnici koji su u ispitivanje ušli na terapiji ezetimibom ili aferezom nastavili su liječenje tijekom čitavog ispitivanja.

Nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom 20 mg zabilježeno je statistički značajno ( $p = 0,005$ ) smanjenje LDL kolesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) u usporedbi s placebom. Uočena su statistički značajna smanjenja ukupnog kolesterola (20,1%,  $p = 0,003$ ), ne-HDL kolesterola (22,9%,  $p = 0,003$ ) i ApoB (17,1%,  $p = 0,024$ ). Smanjenja su također primijećena kod TG, omjera LDL i HDL kolesterola, omjera ukupnog i HDL kolesterola, omjera ne-HDL i HDL kolesterola i omjera ApoB i ApoA-1 nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom 20 mg u odnosu na placebo. Smanjenje LDL kolesterola nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom 20 mg koje je uslijedilo nakon 6 tjedana liječenja placebom održano je tijekom 12 tjedana kontinuirane terapije.

Nakon 6 tjedana liječenja s 40 mg poslije povećanja doze, u jednog bolesnika je zabilježeno dodatno smanjenje LDL kolesterola (8,0%), ukupnog kolesterola (6,7%) i ne-HDL kolesterola (7,4%). Tijekom produženog otvorenog liječenja do 90 tjedana u 9 bolesnika s 20 mg rosuvastatina, smanjenje LDL kolesterola ostalo je u rasponu od -12,1% do -21,3%.

U sedmero djece i adolescenata prikladnih za procjenu (bolesnika u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom iz otvorenog ispitivanja po planu s ubrzanom titracijom (vidjeti ranije), postotak smanjenja razine LDL-K (21,0%), ukupnog K (19,2%), i ne-HDL-K (21,0%) od početne vrijednosti nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom od 20 mg bio je u skladu s onim uočenim u prethodno spomenutom ispitivanju u djece i adolescenata s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja rosuvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije i primarne kombinirane (miješane) dislipidemije te prevenciji kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Maksimalna koncentracija rosuvastatina u plazmi postiže se za približno 5 sati nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost rosuvastatina iznosi približno 20 %.

### Distribucija

Rosuvastatin brzo prodire u jetru gdje primarno dolazi do sinteze kolesterola i klirensa LDL kolesterola. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90 % rosuvastatina veže se za bjelančevine u plazmi, uglavnom za albumin.

### Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (približno 10 %). Studije metabolizma *in vitro* na humanim hepatocitima pokazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam s pomoću citokroma P450. CYP2C9 je glavni izoenzim koji je uključen u metaboliziranje rosuvastatina, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil je za približno 50 % manje aktivan od rosuvastatina, dok se laktone smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90 % aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

### Eliminacija

Približno 90 % rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (sastoji se od apsorbirane i neapsorbirane djelatne tvari), a ostatak se izlučuje urinom. Približno 5 % izluči se u urinu

nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 19 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se s većim dozama. Geometrijski srednji klirens plazme iznosi otprilike 50 l/sat (koeficijent varijacije 21,7 %). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, za ulazak rosuvastatina u jetrene stanice uključen je membranski prijenosnik OATP-C. Taj prijenosnik ima važnu ulogu u eliminaciji rosuvastatina iz jetre.

#### Linearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena u farmakokinetičkim pokazateljima nakon višekratnog dnevnog doziranja.

#### **Posebne skupine bolesnika**

##### *Dob i spol*

Kod odraslih osoba dob ili spol ne utječe značajno na farmakokinetiku rosuvastatina. Farmakokinetika rosuvastatina kod djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je bila slična kao kod zdravih dobrovoljaca (vidjeti dio „Pedijatrijska populacija“).

##### *Rasa*

Farmakokinetičke studije pokazuju približno dvostruko povećanje medijana površine ispod krivulje (engl. *Area Under The Curve*, AUC) i maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) rosuvastatina u krvi u Azijata (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Korejanci) za razliku od bijelaca. Azijati-Indijci pokazuju približno 1,3 puta povećanje medijana površine ispod krivulje i maksimalne koncentracije. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

##### *Poremećaji funkcije bubrega*

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije uočeno je da blaga do umjerena bubrežna bolest ne utječe na koncentraciju rosuvastatina ili metabolita N-desmetil u plazmi. Ispitanici s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) imali su u plazmi trostruko povećanje koncentracije rosuvastatina i deveterostruko povećanje koncentracije metabolita N-desmetila u odnosu na zdrave ispitanike. Koncentracija rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bila je približno 50% veća u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

##### *Poremećaji funkcije jetre*

U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije, nije bilo dokaza za povećanu izloženost rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji. Dva ispitanika s 8 i 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji imala su barem dvostruko povećanje sistemne izloženosti u odnosu na ispitanike s manje bodova po istoj klasifikaciji. Nema iskustva s ispitanicima s više od 9 bodova po Child-Poughovoj klasifikaciji.

##### *Genski polimorfizam*

Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika koji imaju polimorfizam gena SLCO1B1(OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) postoji rizik od povećane izloženosti rosuvastatinu. Pojedinačni polimorfizmi gena SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA povezani su s većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija nije uspostavljena u kliničkoj praksi, ali za bolesnike za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizma preporučuje se niža dnevna doza lijeka Coupet.

##### *Pedijatrijska populacija*

Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10-17 ili 6-17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost lijeku u pedijatrijskih bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom 2-godišnjeg razdoblja.



### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci iz farmakoloških studija sigurnosti primjene, genotoksičnosti i karcinogenosti nisu pokazali posebni rizik za ljude. Specifični testovi za učinke na hERG nisu procjenjivani. Sljedeći neželjeni događaji nisu primijećeni u kliničkim studijama, ali su primijećeni na životinjama pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti: U studiji toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre, vjerojatno uzrokovane farmakološkim učinkom rosuvastatina, primijećene su kod miševa, štakora, a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur kod pasa, ali ne i kod majmuna. Dodatno, testikularna toksičnost je primijećena kod majmuna i pasa pri višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila očita kod štakora, sa smanjenom veličinom i težinom mladunčadi te njihovim smanjenim preživljenjem. Ti su učinci primijećeni pri dozama toksičnim za majku, pri sistemske izloženosti nekoliko puta većoj od terapijske razine.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra*

laktoza

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob

talk

natrijev stearilfumarat.

#### *Ovojnica*

hipromeloza

manitol

makrogol 6000

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

talk.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28, 30 i 60 filmom obloženih tableta u blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Coupet 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-123474312

Coupet 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-504460090

Coupet 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-917724063

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 10. veljače 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. ožujka 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

13. studenoga 2024.