

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ropuido 5 mg filmom obložene tablete
Ropuido 10 mg filmom obložene tablete
Ropuido 20 mg filmom obložene tablete
Ropuido 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5, 10, 20 odnosno 40 mg rosuvastatina u obliku rosuvastatinkalcija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 101,86 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 96,79 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 20 mg sadrži 193,57 mg laktoza hidrata.
Jedna filmom obložena tableta od 40 mg sadrži 174,98 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ropuido 5 mg filmom obložene tablete: žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 7 mm, s utisnutim 'ROS' iznad '5' na jednoj strani.

Ropuido 10 mg filmom obložene tablete: ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 7 mm, s utisnutim 'ROS' iznad '10' na jednoj strani.

Ropuido 20 mg filmom obložene tablete: ružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete promjera 9 mm, s utisnutim 'ROS' iznad '20' na jednoj strani.

Ropuido 40 mg filmom obložene tablete: ružičaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete dimenzija 6,8 x 11,4 mm, s utisnutim 'ROS' na jednoj strani i '40' na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hiperkolesterolemije

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starije s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa, uključujući heterozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju) ili mješovitom dislipidemijom (tip IIb) kao dodatak dijeti kad odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere (npr. vježbanje, smanjenje tjelesne težine) nije odgovarajući.

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina ili starije s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom kao dodatak dijeti i drugim postupcima za snižavanje lipida (npr. LDL aferezi) ili ako takvi postupci nisu odgovarajući.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja u bolesnika za koje je procijenjeno da imaju velik rizik za prvi kardiovaskularni događaj (vidjeti dio 5.1) kao dodatak korekciji drugih rizičnih čimbenika.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja bolesnik treba započeti uobičajenu dijetu za snižavanje kolesterola koju treba nastaviti i tijekom liječenja. Dozu je potrebno individualno prilagoditi ovisno o cilju terapije i odgovoru bolesnika te uz primjenu važećih usuglašenih smjernica.

Ropuido se može primjenjivati bilo kada tijekom dana, s hranom ili bez nje.

Doziranje

Liječenje hiperkolesterolemije

Preporučena početna doza je 5 ili 10 mg peroralno, jednom dnevno, i u bolesnika koji nisu primali statine i u onih koji se prebacuju s drugog inhibitora HMG CoA reduktaze. Pri izboru početne doze potrebno je uzeti u obzir individualnu razinu kolesterola u bolesnika te budući kardiovaskularni rizik kao i mogući rizik od nuspojava (vidjeti u nastavku). Ako bude potrebno, doza se može povećati na nakon 4 tjedna (vidjeti dio 5.1). S obzirom na povećanu učestalost prijavljivanja nuspojava uz dozu od 40 mg u usporedbi s nižim dozama (vidjeti dio 4.8), konačno povećanje do najveće doze od 40 mg treba razmotriti samo u bolesnika s teškom hiperkolesterolemijom i velikim kardiovaskularnim rizikom (osobito u onih s obiteljskom hiperkolesterolemijom) koji ne postignu cilj liječenja uz dozu od 20 mg te u kojih će se provoditi rutinsko praćenje (vidjeti dio 4.4). Pri uvođenju doze od 40 mg preporučuje se nadzor specijalista.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U ispitivanju smanjenja rizika od kardiovaskularnih događaja primjenjivana je doza od 20 mg na dan (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijsku primjenu smiju provoditi samo specijalisti.

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

Heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

U djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajena početna doza je 5 mg na dan.

- U djece u dobi od 6 do 9 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajen raspon doza je od 5 do 10 mg jednom na dan, primijenjeno peroralno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 10 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.
- U djece u dobi od 10 do 17 godina s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom uobičajen raspon doza je od 5 do 20 mg jednom na dan, primijenjeno peroralno. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 20 mg nisu ispitivane u ovoj populaciji.

Titraciju treba provoditi u skladu s individualnim odgovorom i podnošljivošću u pedijatrijskih bolesnika te prema preporukama za pedijatrijsko liječenje (vidjeti dio 4.4). Prije uvođenja liječenja rosuvastatinom djeca i adolescenti trebaju započeti uobičajenu dijetu za snižavanje kolesterola i tu dijetu treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

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

Savjetuje se početna doza od 5 do 10 mg jednom na dan, ovisno o dobi, težini te prethodnoj primjeni statina. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jednom na dan treba provoditi u skladu s individualnim odgovorom i podnošljivošću u pedijatrijskih bolesnika te prema preporukama za pedijatrijsko liječenje (vidjeti dio 4.4). Prije uvođenja liječenja rosuvastatinom djeca i adolescenti trebaju započeti uobičajenu dijetu za snižavanje kolesterola i tu dijetu treba nastaviti i tijekom liječenja rosuvastatinom.

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

Tableta od 40 mg nije pogodna za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost primjene u djece mlađe od 6 godina nisu ispitivane. Zbog toga se primjena lijeka Ropuido u djece mlađe od 6 godina ne preporučuje.

Primjena u starijih osoba

U bolesnika > 70 godina preporučuje se početna doza od 5 mg (vidjeti dio 4.4). Druga prilagodba doze zbog dobi nije potrebna.

Doziranje u bolesnika sa zatajenjem bubrega

Prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) preporučena početna doza je 5 mg. Doza od 40 mg je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka Ropuido u bilo kojoj dozi kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

U ispitanika sa 7 ili manje bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja nije bilo porasta sistemske izloženosti rosuvastatinu. Međutim, porast sistemske izloženosti uočen je u bolesnika s 8 i 9 bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja (vidjeti dio 5.2). U tih bolesnika treba razmotriti procjenu bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Nema iskustava s ispitanicima koji imaju više od 9 bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja. Ropuido je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Rasa

Povećana sistemska izloženost uočena je u Azijata (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2). U tih bolesnika preporučena početna doza je 5 mg, a doza od 40 mg je kontraindicirana.

Genski polimorfizam

Poznato je da specifični tipovi genskog polimorfizma mogu dovesti do povećane izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dio 5.2). U bolesnika za koje je poznato da imaju te specifične tipove polimorfizama preporučuje se niža dnevna doza lijeka Ropuido.

Doziranje u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju

U bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju preporučena početna doza je 5 mg (vidjeti dio 4.4).

U nekih od tih bolesnika doza od 40 mg je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijekovi

Rosuvastatin je supstrat različitih transportnih proteina (npr. OATP1B1 i BCRP). Kada se lijek Ropuido primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcija s tim transportnim proteinima (npr. ciklosporin i određeni inhibitori proteaza,

uključujući kombinacije ritonavira s atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom; vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.) rizik od miopatije (uključujući rabdomiolizu) je povećan. Kad god je moguće treba razmotriti primjenu zamjenskih lijekova te razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Ropuido ako je to potrebno. U situacijama kada se istodobna primjena tih lijekova s lijekom Ropuido ne može izbjeći, potrebno je pažljivo razmotriti koristi i rizike istodobnog liječenja te prilagodbu doze lijeka Ropuido (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Lijek Ropuido kontraindiciran je:

- u bolesnika preosjetljivih na rosuvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- u bolesnika s aktivnom bolešću jetre uključujući i nerazjašnjeno, perzistentno povišenje serumskih transaminaza ili bilo kakvo povišenje serumskih transaminaza koje premašuje trostruku vrijednost gornje granice normale (GGN);
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min);
- u bolesnika s miopatijom;
- u bolesnika koji istodobno primaju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji istodobno uzimaju ciklosporin;
- tijekom trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće mjere kontracepcije.

Doza od 40 mg kontraindicirana je u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi čimbenici uključuju:

- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min);
- hipotireozu;
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja;
- pojavu mišićne toksičnosti tijekom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata;
- zlouporabu alkohola;
- stanja u kojima može doći do povišenja razina lijeka u plazmi;
- Azijate;
- istodobnu primjenu fibrata.

(Vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na funkciju bubrega

U bolesnika liječenih većim dozama lijeka Ropuido, osobito dozom od 40 mg, uočena je proteinurija, uglavnom tubularna, detektirana test trakom, a koja je u većini slučajeva bila prolazna ili povremena. Nije se pokazalo da je proteinurija prediktivan čimbenik za akutnu ili progresivnu bolest bubrega (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja lijeka u promet učestalost prijavljivanja ozbiljnih bubrenih događaja bila je veća pri dozi od 40 mg. U bolesnika liječenih dozom od 40 mg treba razmotriti procjenu funkcije bubrega tijekom rutinskog praćenja.

Učinci na skeletne mišiće

U bolesnika liječenih bilo kojom dozom lijeka Ropuido, a osobito dozama >20 mg, zabilježeni su učinci na skeletne mišiće (npr. mialgija, miopatija te, rijetko, rabdomioliza). Vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize zabilježeni su uz primjenu ezetimiba u kombinaciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ne mogu se isključiti farmakodinamičke interakcije (vidjeti dio 4.5) te je kod primjene te kombinacije potreban oprez. Kao i s drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, zabilježena učestalost rabdomiolize povezane s lijekom Ropuido nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri dozi od 40 mg.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinazu (CK) ne smije se mjeriti nakon napornog vježbanja ili u prisutnosti mogućih alternativnih uzroka njezina povišenja što može dovesti do pogrešne interpretacije rezultata. Ako su razine CK na početku značajno povišene ($>5 \times \text{GGN}$) treba provesti test za potvrdu unutar 5 - 7 dana. Ako ponovljeni test potvrdi početnu vrijednost CK $>5 \times \text{GGN}$ liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Ropuido, kao i druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, treba oprezno propisivati u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi čimbenici uključuju:

- oštećenje funkcije bubrega;
- hipotireozu;
- osobnu ili obiteljsku anamnezu nasljednih mišićnih poremećaja;
- pojavu mišićne toksičnosti tijekom prethodne primjene nekog od inhibitora HMG-CoA;
- zlouporabu alkohola;
- dob >70 godina;
- stanja u kojima može doći do povišenja razina lijeka u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.5 i 5.2);
- istodobnu primjenu fibrata.

U takvih se bolesnika rizik liječenja treba razmotriti u odnosu na moguće koristi te se preporučuje kliničko praćenje. Ako su razine CK na početku značajno povišene ($>5 \times \text{GGN}$) liječenje se ne smije započeti.

Za vrijeme liječenja

Bolesnike treba uputiti da odmah prijave neobjašnjivu bol, slabost ili grčeve u mišićima, osobito ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom. U tih bolesnika treba izmjeriti razinu CK. Liječenje treba prekinuti ako su razine CK značajno povišene ($>5 \times \text{GGN}$) ili ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (čak i ako su razine CK $\leq 5 \times \text{GGN}$). Ako se simptomi povuku i razine CK se vrate u normalu može se razmotriti ponovno uvođenje lijeka Ropuido ili nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najnižoj dozi uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje razina CK u asimptomatskih bolesnika nije opravdano. Vrlo rijetko je tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući rosuvastatin, prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM).

IMNM je klinički obilježena slabošću proksimalnih mišića i povišenom razinom kreatin kinaze u serumu koja perzistira unatoč prekidu liječenja statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza povećanih učinaka na skeletne mišiće u malog broja bolesnika koji su istodobno dobivali lijek Ropuido i neki drugi lijek. Međutim, porast učestalosti miozitisa i miopatije uočen je u bolesnika koji su dobivali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibratne kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antimikotike, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kada se daje istodobno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Zbog toga se kombinacija lijeka Ropuido i gemfibrozila ne preporučuje. Dobrobit od daljnjih promjena razina lipida kombiniranom primjenom lijeka Ropuido s fibratima ili niacinom treba pažljivo odvagati u odnosu na moguće rizike od primjene takve kombinacije. Doza od 40 mg je kontraindicirana pri istodobnoj primjeni s fibratima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ropuido se ne smije primjenjivati istodobno s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemski primjena fusidatne kiseline smatra nužnom, liječenje statinima tijekom trajanja liječenja fusidatnom kiselinom mora se prekinuti. U bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu i statine u kombinaciji bilo je prijavljenih slučajeva rabdomiolize (uključujući i neke smrtno slučajeve) (vidjeti dio 4.5). Bolesnike treba savjetovati da u slučaju pojave bilo kakvih simptoma mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti na dodir odmah potraže liječničku pomoć. Terapija statinima može se ponovo uvesti sedam dana nakon posljednje doze fusidatne kiseline. U izvanrednim okolnostima, kada je potrebna dulja sistemski

primjena fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potrebu za istodobnom primjenom lijeka Ropuido i fusidatne kiseline treba razmotriti od slučaja do slučaja te provoditi pod strogim liječničkim nadzorom.

Ropuido se ne smije primjenjivati u bilo kojeg bolesnika s akutnim, ozbiljnim stanjem koje upućuje na miopatiju ili je predispozicija za razvoj sekundarnog zatajenja bubrega zbog rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veliki kirurški zahvat, trauma, teški metabolički i endokrini poremećaji te poremećaji elektrolita 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. 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 Ropuido treba odmah prekinuti te razmotriti zamjensko liječenje. Ako je prilikom primjene lijeka Ropuido bolesnik razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a ili DRESS-a, liječenje lijekom Ropuido u ovih bolesnika ne smije se ni u jednom trenutku ponovno započeti.

Učinci na funkciju jetre

Kao i ostali inhibitori HMG-CoA reduktaze, lijek Ropuido treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju prevelike količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Preporučuje se da se prije početka te 3 mjeseca nakon početka liječenja provedu pretrage funkcije jetre. Ako je razina transaminaza u serumu 3 puta veća od gornje granice normale mora se smanjiti doza lijeka Ropuido ili prekinuti njegova primjena. Učestalost prijavljivanja ozbiljnih jetrenih događaja (koji su uglavnom bili porast jetrenih transaminaza) nakon stavljanja lijeka u promet veća je pri dozi od 40 mg.

U bolesnika sa sekundarnom hiperkolesterolemijom uzrokovanom hipotireozom ili nefrotskim sindromom, prije uvođenja liječenja lijekom Ropuido mora se liječiti osnovna bolest.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju da je izloženost u Azijata veća u usporedbi s pripadnicima bijele rase (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaza

U ispitanika koji su uzimali rosuvastatin istodobno s različitim inhibitorima proteaza u kombinaciji s ritonavinom uočena je povećana sistemska izloženost rosuvastatinu. Potrebno je razmotriti i dobit od snižavanja razine lipida primjenom lijeka Ropuido u HIV pozitivnih bolesnika koji dobivaju inhibitore proteaza i mogućnost povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi pri uvođenju i povećavanju doze lijeka Ropuido u bolesnika liječenih inhibitorima proteaza. Istodobna primjena s određenim inhibitorima proteaza se ne preporučuje bez prilagodbe doze lijeka Ropuido (vidjeti dijelove 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

Iznimno su zabilježeni slučajevi intersticijske bolesti pluća uz neke statine, osobito za vrijeme dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Klinička slika uključuje dispneju, neproduktivan kašalj te deterioraciju općeg stanja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućicu). Ako se sumnja da se u bolesnika razvila intersticijska bolest pluća, liječenje statinima mora se prekinuti.

Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da lijekovi iz skupine statina mogu podići razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika s visokim rizikom za razvoj dijabetesa mogu izazvati razinu hiperglikemije pri kojoj treba primijeniti odgovarajuće mjere kao u dijabetesa. Taj je rizik, međutim, prevladan smanjenjem vaskularnog rizika zbog primjene statina te stoga ne treba biti razlog za prekid liječenja statinima. U bolesnika s rizikom (razina glukoze natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti i kliničke i biokemijske parametre u skladu s nacionalnim smjernicama. U ispitivanju JUPITER ukupna zabilježena učestalost dijabetesa melitusa bila je 2,8% za rosuvastatin te 2,3% za placebo, uglavnom u bolesnika s razinom glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Pedijatrijska populacija

Procjena linearnog rasta (visine), tjelesne težine, BMI (indeksa tjelesne mase) i sekundarnih obilježja spolnog sazrijevanja prema Tannerovom stupnjevanju u pedijatrijskih bolesnika starih 6 do 17 godina koji uzimaju rosuvastatin ograničena je na razdoblje od dvije godine. Nakon dvije godine ispitivanog liječenja nisu uočeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 5.1).

U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata koji su dobivali rosuvastatin tijekom 52 tjedna, porast CK >10 x GGN i mišićni simptomi nakon vježbanja ili pojačane fizičke aktivnosti uočeni su češće nego u kliničkim ispitivanjima u odraslih (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj istodobno primjenjivanih lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat za neke transportne proteine uključujući jetreni transporter unosa OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istodobna primjena lijeka Ropuido s lijekovima koji su inhibitori ovih transportnih proteina može imati za posljedicu porast koncentracija rosuvastatina u plazmi i povećan rizik od miopatije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5, Tablicu 1.).

Ciklosporin: Tijekom istodobnog liječenja lijekom Ropuido i ciklosporinom vrijednosti AUC-a rosuvastatina bile su prosječno 7 puta veće od onih uočenih u zdravih dobrovoljaca (vidjeti Tablicu 1.). Ropuido je kontraindiciran u bolesnika koji se istodobno liječe ciklosporinom (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena nije utjecala na koncentracije ciklosporina u plazmi.

Inhibitori proteaza: Iako točan mehanizam interakcije nije poznat, istodobna primjena inhibitora proteaza može jako povećati izloženost rosuvastatinu (vidjeti Tablicu 1.). Na primjer, u farmakokinetičkom ispitivanju istodobna primjena 10 mg rosuvastatina i kombinacije dva inhibitora proteaza (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg) u zdravih dobrovoljaca bila je povezana s približno trostrukim povećanjem AUC-a i sedmerostrukim povećanjem C_{max} rosuvastatina. Istodobna primjena lijeka Ropuido i nekih kombinacija inhibitora proteaza može se uzeti u obzir nakon pažljivog razmatranja prilagodbi doze lijeka Ropuido na temelju očekivanog porasta izloženosti rosuvastatinu (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5, Tablicu 1.).

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje razine lipida: Istodobna primjena lijeka Ropuido i gemfibrozila imala je za posljedicu dvostruki porast C_{max} i AUC-a rosuvastatina (vidjeti dio 4.4). Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuju se relevantne farmakokinetičke interakcije s fenofibratima, no može doći do farmakodinamičkih interakcija. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) za snižavanje lipida (doze od 1 g/dan ili veće) povećavaju rizik od miopatije kada se daju istodobno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerojatno zato što mogu uzrokovati miopatiju i u monoterapiji. Doza od 40 mg je kontraindicirana pri istodobnoj primjeni s fibratima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). U ovih bolesnika početna doza također treba biti 5 mg.

Ezetimib: Istodobna primjena 10 mg lijeka Ropuido i 10 mg ezetimiba rezultirala je porastom AUC-a rosuvastatina od 1,3 puta u ispitanika s hiperkolesterolemijom (Tablica 1.). Ne može se isključiti

farmakodinamička interakcija između lijeka Ropuido i ezetimiba koja bi mogla uzrokovati nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Antacidi: Istodobna primjena lijeka Ropuido sa suspenzijom antacida koja sadrži aluminijev i magnezijev hidroksid imala je za posljedicu smanjenje koncentracije rosuvastatina u plazmi od približno 50%. Taj učinak bio je slabiji kada su se antacidi primjenjivali 2 sata nakon lijeka Ropuido. Klinički značaj ove interakcije nije ispitivan.

Eritromicin: Istodobna primjena lijeka Ropuido i eritromicina imala je za posljedicu smanjenje AUC-a rosuvastatina za 20% te smanjenje C_{max} rosuvastatina za 30%. Ta interakcija može biti izazvana povećanom pokretljivošću crijeva uzrokovanom eritromicinom.

Enzimi citokroma P450: Rezultati *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citokroma P450. Dodatno, rosuvastatin je slab supstrat za ove izoenzime. Zbog toga se ne očekuju interakcije lijekova zbog metabolizma posredovanog citokromom P450. Nisu uočene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

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

Interakcije koje zahtijevaju prilagodbu doze rosuvastatina (vidjeti također Tablicu 1.): Kada je lijek Ropuido potrebno primjenjivati istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doze lijeka Ropuido moraju se prilagoditi. Ako je očekivani porast izloženosti (AUC-a) približno dvostruk ili veći, početna doza lijeka Ropuido treba biti 5 mg jednom dnevno. Maksimalnu dnevnu dozu lijeka Ropuido treba prilagoditi kako očekivana izloženost rosuvastatinu ne bi premašila onu kod dnevne doze od 40 mg lijeka Ropuido uzete bez lijeka koji ulazi u interakciju, npr. doza od 20 mg lijeka Ropuido uz gemfibrozil (porast od 1,9 puta) i doza od 10 mg lijeka Ropuido uz kombinaciju ritonavir/atazanavir (porast od 3,1 puta).

Za lijekove koji uzrokuju povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od 2 puta nije potrebno sniziti početnu dozu, ali je potreban oprez u slučaju povećanja doze lijeka Ropuido iznad 20 mg.

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

| Dvostruko ili veće povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Režim doziranja lijeka koji ulazi u interakciju | Režim doziranja rosuvastatina | Promjena AUC-a rosuvastatina* |
| 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, jednokratna doza | 3,8 puta ↑ |
| Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 dana | 10 mg, jednokratna doza | 3,1 puta ↑ |
| Velpatasvir 100 mg OD | 10 mg, jednokratna doza | 2,7 puta ↑ |
| Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg | 5 mg, jednokratna doza | 2,6 puta ↑ |

| | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| BID, 14 dana | | |
| Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50 mg OD, 11 dana | 10 mg, jednokratna doza | 2,3 puta ↑ |
| Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana | 5 mg OD, 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 udarna doza, zatim 75 mg svaka 24 sata | 20 mg, jednokratna doza | 2 puta ↑ |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana | 80 mg, jednokratna doza | 1,9 puta ↑ |
| Povećanje izloženosti rosuvastatinu (AUC) manje od dvostruko | | |
| Režim doziranja lijeka koji ulazi u interakciju | Režim doziranja rosuvastatina | Promjena AUC-a rosuvastatina* |
| Eltrombopag 75 mg OD, 5 dana | 10 mg, jednokratna 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, jednokratna doza | 1,4 puta ↑ |
| Dronedaron 400 mg BID | Nije dostupno | 1,4 puta ↑ |
| Itrakonazol 200 mg OD, 5 dana | 10 mg, jednokratna doza | **1,4 puta ↑ |
| Ezetimib 10 mg OD, 14 dana | 10 mg, OD, 14 dana | **1,2 puta ↑ |
| Sniženje izloženosti rosuvastatinu (AUC) | | |
| Režim doziranja lijeka koji ulazi u interakciju | Režim doziranja rosuvastatina | Promjena AUC-a rosuvastatina* |
| Eritromicin 500 mg QID, 7 dana | 80 mg, jednokratna doza | 20% ↓ |
| Baikalin 50 mg TID, 14 dana | 20 mg, jednokratna doza | 47% ↓ |
| <p>*Podaci izraženi kao višekratnik promjene predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene i primjene rosuvastatina u monoterapiji. Podaci izraženi u % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na rosuvastatin u monoterapiji. Porast je označen sa “↑”, bez promjene sa “↔”, a smanjenje sa “↓”.</p> <p>**Provedeno je nekoliko ispitivanja interakcija s različitim dozama rosuvastatina; tablica prikazuje najznačajniji omjer.</p> <p>AUC (<i>area under curve</i>) = izloženost; OD = jednom dnevno; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno</p> | | |

Sljedeći lijekovi/kombinacije nemaju klinički značajan utjecaj na izloženost rosuvastatinu (AUC) tijekom istodobne primjene: Aglelitazar 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.

Utjecaj rosuvastatina na istodobno primjenjivane lijekove

Antagonisti vitamina K: Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, početak liječenja lijekom Ropuido ili povećanje njegove doze u bolesnika liječenih istodobno i antagonistima vitamina K (npr. varfarinom ili drugim kumarinskim antikoagulantima) može uzrokovati povećanje INR-a (engl. *International Normalised Ratio*). Prekid liječenja ili smanjenje doze lijeka Ropuido može rezultirati smanjenjem INR-a. U takvim situacijama poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Oralni kontraceptivi/hormonska nadomjesna terapija (HNT): Istodobna primjena lijeka Ropuido i oralnih kontraceptiva dovela je do porasta AUC-a etinilestradiola za 26% i norgestrela za 34%. Ove povišene razine u plazmi treba uzeti u obzir pri izboru doza oralnih kontraceptiva. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka za ispitanike koji istodobno uzimaju lijek Ropuido i HNT te se stoga ne može isključiti sličan učinak. Međutim, kombinacija se često koristila u žena u kliničkim ispitivanjima i dobro se podnosila.

Ostali lijekovi:

Digoksin: Na temelju podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija ne očekuju se klinički značajne interakcije s digoksinom.

Fusidatna kiselina: Ispitivanja interakcija između rosuvastatina i fusidatne kiseline nisu provedena. Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan pri istodobnoj sistemskoj primjeni fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (je li farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još nije poznat. U bolesnika koji su dobivali ovu kombinaciju bilo je zabilježenih slučajeva rabdomiolize (uključujući i neke smrtne slučajeve).

Ako je sistemsko liječenje fusidatnom kiselinom neophodno, liječenje lijekom Ropuido za vrijeme liječenja fusidatnom kiselinom treba prekinuti. **Vidjeti također 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

Ropuido je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja.

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuće metode kontracepcije.

Budući da su kolesterol i drugi produkti biosinteze kolesterola nužni za razvoj fetusa, mogući rizik od inhibicije HMG-CoA reduktaze premašuje prednosti liječenja tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničene dokaze o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene ovog lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko štakorica. Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko (vidjeti dio 4.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ispitivanja za određivanje utjecaja lijeka Ropuido na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedena. Međutim, na temelju farmakodinamičkih svojstava, utjecaj lijeka Ropuido na tu sposobnost nije vjerojatan. Pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima treba uzeti u obzir da se tijekom liječenja može pojaviti omaglica.

4.8 Nuspojave

Nuspojave uočene uz lijek Ropuido općenito su blage i prolazne. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom odustalo je od liječenja zbog nuspojava.

Tablični prikaz nuspojava

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

Učestalost nuspojava rangirana je prema sljedećoj konvenciji: 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 uz dostupnih podataka).

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

| Organski sustav | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|---|---|--------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | | | Trombocitopenija | | |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | | | Reakcije preosjetljivosti, uključujući angioedem | | |
| <i>Endokrini poremećaji</i> | Dijabetes melitus ¹ | | | | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | | | | | Depresija |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | Glavobolja Omaglica | | | Polineuropatija Gubitak pamćenja | Periferna neuropatija Poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i noćne more) |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | | | | | Kašalj Dispneja |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | Konstipacija Mučnina Bol u abdomenu | | Pankreatitis | | Dijareja |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | | | Povišene jetrene transaminaze | 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 nalik lupusu Ruptura mišića | Artralgija | Poremećaji tetiva, ponekad komplicirane 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 |
| ¹ Učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti rizičnih čimbenika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m ² , povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi). | | | | | |

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, učestalost nuspojava pokazuje ovisnost o dozi.

Učinci na funkciju bubrega: U bolesnika liječenih lijekom Ropuido uočena je proteinurija, uglavnom tubularna, detektirana test trakom. Promjene razina proteina u urinu od „negativno“ ili „u tragovima“ do ++ ili više uočene su u nekom razdoblju u <1% bolesnika liječenih dozom od 10 i 20 mg te u približno 3% bolesnika liječenih dozom od 40 mg. Manji porast promjene od „negativno“ ili „u tragovima“ do + uočen je pri dozi od 20 mg. U većini slučajeva proteinurija spontano slabi ili nestaje tijekom nastavka liječenja. Pregledom podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustava nakon stavljanja lijeka u promet do sada nije ustanovljena uzročna povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bolesti bubrega.

U bolesnika liječenih lijekom Ropuido uočena je hematurija, a podaci iz kliničkih ispitivanja pokazuju da je učestalost niska.

Učinci na skeletne mišiće: Učinci na skeletne mišiće, npr. mialgija, miopatija (uključujući miozitis) te, rijetko, rabdomioliza s akutnim zatajenjem bubrega ili bez njega, zabilježeni su u bolesnika liječenih lijekom Ropuido u bilo kojoj dozi, a posebice pri dozama >20 mg.

U bolesnika koji uzimaju rosuvastatin uočen je porast razina CK ovisan o dozi; u većini slučajeva blag, asimptomatski i prolazan. Ako su razine CK povišene (>5 x GGN), liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Učinci na funkciju jetre: Kao i kod primjene drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u malog broja bolesnika koji uzimaju rosuvastatin uočen je porast razina transaminaza ovisan o dozi; u većini slučajeva blag, asimptomatski i prolazan.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri liječenju nekim statinima:

- seksualna disfunkcija;
- iznimno su zabilježeni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito pri dugotrajnoj terapiji (vidjeti dio 4.4).

Učestalost prijavljivanja rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih događaja i ozbiljnih jetrenih događaja (koji su uglavnom bili porast jetrenih transaminaza) veća je pri dozi od 40 mg.

Pedijatrijska populacija: U kliničkom ispitivanju u djece i adolescenata koje je trajalo 52 tjedna, porast kreatin kinaze >10 x GGN i mišićni simptomi nakon vježbanja ili pojačane fizičke aktivnosti uočeni su češće nego u odraslih (vidjeti dio 4.4). U ostalim aspektima je sigurnosni profil rosuvastatina u djece i adolescenata bio sličan onome u 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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski te uvesti suportivne mjere prema potrebi. Potrebno je pratiti funkciju jetre te razine CK. Hemodijaliza vjerojatno ne bi bila od koristi.

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 ograničava brzinu nastanka kolesterola, a koji pretvara 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, prekursora kolesterola. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje razine kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj jetrenih LDL receptora na površini stanice, poboljšavajući preuzimanje i katabolizam LDL-a te inhibira sintezu VLDL-a u jetri, smanjujući tako ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamički učinci

Lijek Ropuido snižava povišen LDL kolesterol (LDL-K), ukupni kolesterol (ukupni K) i trigliceride (TG) te podiže HDL kolesterol (HDL-K). Snižava i ApoB, ne-HDL kolesterol (ne-HDL-K), VLDL kolesterol (VLDL-K), VLDL trigliceride (VLDL-TG) i podiže ApoA-I (vidjeti Tablicu 3.). Lijek Ropuido također smanjuje i omjere LDL-K/HDL-K, ukupni K/HDL-K, ne-HDL-K/HDL-K i ApoB/ApoA-I.

Tablica 3. Odgovor na liječenje u bolesnika s primarnom hiperkolesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja vrijednost promjene u % u odnosu na početne vrijednosti)

| Doza | N | LDL-K | ukupni K | HDL-K | TG | Ne-HDL-K | 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 od uvođenja liječenja, a 90 % maksimalnog odgovora postignuto je u 2 tjedna. Maksimalan odgovor se obično postiže za 4 tjedna te se nakon toga održava.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lijek Ropuido djelotvoran je u odraslih s hiperkolesterolemijom, s hipertrigliceridemijom ili bez nje, bez obzira na rasu, spol ili dob, kao i u posebnim populacijama kao što su bolesnici s dijabetesom ili obiteljskom hiperkolesterolemijom.

Prema podacima iz faze III, rosuvastatin je pokazao djelotvornost u liječenju većine bolesnika s hiperkolesterolemijom tipa IIa i IIb (srednja početna vrijednost LDL-K oko 4,8 mmol/l) prema ciljevima važećih smjernica Europskog društva za aterosklerozu (engl. *European Atherosclerosis Society*, EAS; 1998.). Oko 80% bolesnika koji su se liječili s 10 mg, doseglo je EAS-ove ciljne razine LDL-K (< 3 mmol/l).

U velikom ispitivanju 435 bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom dobivalo je rosuvastatin u dozi od 20 - 80 mg po planu s ubrzanom titracijom. Sve su doze pokazale povoljan učinak na vrijednosti lipida i postizanje ciljeva liječenja. Nakon titriranja do dnevne doze od 40 mg (12 tjedana liječenja), LDL-K se smanjio za 53%. EAS-ove smjernice za razine LDL-K (<3 mmol/l) dostiglo je 33% bolesnika.

U otvorenom ispitivanju po planu s ubrzanom titracijom procjenjivao se odgovor 42 bolesnika (uključujući 8 pedijatrijskih bolesnika) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom na liječenje rosuvastatinom u dozi od 20 do 40 mg. U ukupnoj populaciji srednja vrijednost sniženja LDL-K iznosila je 22 %.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, pokazala se dodatna djelotvornost rosuvastatina u smanjenju vrijednosti triglicerida i to u kombinaciji s fenofibratom te u povećanju vrijednosti HDL u kombinaciji s niacinom (vidjeti dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina, s niskim rizikom za koronarnu bolest srca (definiran kao rizik prema Framinghamskom ispitivanju < 10% tijekom 10 godina), sa srednjom vrijednošću LDL-K od 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) i sa subkliničkom aterosklerozom (utvrđenom mjerenjem debljine intime i medije karotidnih arterija), randomizirano je kako bi dobivali 40 mg rosuvastatina ili placebo jednom dnevno kroz dvije godine. Rosuvastatin je značajno usporio brzinu progresije najveće debljine intime i medije karotidnih arterija (engl. *Carotid Intima Media Thickness*, CIMT), mjereno na 12 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]. Promjena u odnosu na početnu vrijednost bila je -0,0014 mm/godini (- 0,12 %/godini, nesignifikantno) za rosuvastatin u usporedbi s progresijom od +0,0131 mm/godini (1,12 %/godina; p <0,0001) za placebo. Još nije ustanovljena izravna povezanost između smanjenja CIMT-a i smanjenja rizika za kardiovaskularne događaje. Populacija ispitivana u ispitivanju METEOR imala je nizak rizik za koronarnu bolest srca i ne predstavlja ciljnu populaciju za lijek Ropuido 40 mg. Doza od 40 mg smije se propisivati samo bolesnicima s teškom hiperkolesterolemijom i visokim kardiovaskularnim rizikom (vidjeti dio 4.2).

U ispitivanju JUPITER (engl. *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), procjenjivani je učinak rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih s aterosklerozom na 17 802 muškaraca (≥50 godina) i žena (≥60 godina).

Sudionici ispitivanja randomizirani su kako bi dobivali placebo (n = 8901) ili rosuvastatin u dozi od 20 mg jednom dnevno (n = 8901) te su bili praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine .

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

U *post-hoc* analizi podskupine ispitanika s visokim početnim rizikom prema Framinghamskom rezultatu >20 % (1558 ispitanika) zabilježeno je značajno smanjenje kombinirane mjere ishoda koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda (p = 0,028) u skupini koja je liječena rosuvastatinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja na 1000 bolesnik-godina iznosilo je 8,8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika (p = 0,193). U *post-hoc* analizi podskupine ispitanika s visokim rizikom (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sustavu ≥5% (ekstrapolirano kako bi se uključili ispitanici stariji od 65 godina) zabilježeno je značajno smanjenje

kombinirane mjere ishoda koja je uključivala kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0,0003$) u skupini koja je liječena rosuvastatinom u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja na 1000 bolesnik-godina iznosilo je 5,1. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj skupini visokog rizika ($p = 0,076$).

U ispitivanju JUPITER 6,6% ispitanika u skupini koja je dobivala rosuvastatin i 6,2% ispitanika u skupini koja je dobivala placebo prekinulo je liječenje zbog štetnih događaja. Najčešći štetni događaji koji su doveli do prekida liječenja bili su: mialgija (0,3% rosuvastatin; 0,2% placebo), bol u abdomenu (0,03% rosuvastatin; 0,02% placebo) i osip (0,02% rosuvastatin; 0,03% placebo). Najčešći štetni događaji čija je učestalost bila veća ili jednaka placebo bili su infekcije mokraćnog sustava (8,7% rosuvastatin; 8,6% placebo), nazofaringitis (7,6% rosuvastatin; 7,2% placebo), bol u leđima (7,6% rosuvastatin; 6,9% placebo) i mialgija (7,6% rosuvastatin; 6,6% placebo).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju ($n = 176$, 97 dječaka i 79 djevojčica) koje je trajalo 12 tjedana i nakon kojeg je slijedila otvorena faza titracije doze rosuvastatina u trajanju od 40 tjedana ($n = 173$; 96 dječaka i 77 djevojčica), bolesnici u dobi od 10 - 17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godinu dana od menarhe) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom dobivali su rosuvastatin u dozi od 5, 10 ili 20 mg ili placebo, jednom dnevno tijekom 12 tjedana, a zatim su svi dobivali rosuvastatin jednom dnevno tijekom 40 tjedana. Pri ulasku u ispitivanje, približno je 30% bolesnika 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 te 25% u Tanner stadiju V.

LDL-K snizio se za 38,3% uz 5 mg rosuvastatina; za 44,6% uz 10 mg rosuvastatina i za 50,0% uz 20 mg rosuvastatina u usporedbi s 0,7%-tnim sniženjem uz placebo.

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

Nakon 52 tjedna liječenja nisu uočeni učinci na rast, tjelesnu težinu, BMI ili spolno sazrijevanje (vidjeti dio 4.4). Ovo ispitivanje ($n = 176$) nije bilo pogodno za uspoređivanje rijetkih štetnih događaja.

Rosuvastatin je također ispitivan u otvorenom ispitivanju titracije do ciljnih vrijednosti koje je trajalo 2 godine, u 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, srednja vrijednost postotnog smanjenja LDL-K od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata iznosilo je -43% (početna vrijednost: 236 mg/dl, 24. mjesec: 133 mg/dl). Srednja vrijednost postotnog smanjenja LDL-K od početne vrijednosti izračunato metodom najmanjih kvadrata po dobnim skupinama iznosila 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, 10 i 20 mg postignute su također statistički značajne srednje vrijednosti promjena u odnosu na početne vrijednosti za sljedeće sekundarne varijable lipida i lipoproteina: HDL-K, TC, ne-HDL-K, LDL-K/HDL-K, TC/HDL-K, TG/HDL-K, ne-HDL-K/HDL-K, ApoB, ApoB/ApoA-1. Svaka od tih promjena kretala se u pravcu poboljšanja lipidnih odgovora te su se održale tijekom 2 godine.

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

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukriženog dizajna (engl *cross-over*) u 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u kojem je uspoređena primjena 20 mg rosuvastatina jednom dnevno s placebo. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu fazu s dijetom koja je trajala 4 tjedna i tijekom koje su bolesnici liječeni rosuvastatinom od 10 mg, zatim ukriženu fazu koja se sastojala od 6 tjedana liječenja rosuvastatinom od 20 mg i 6 tjedana dobivanja placeba prije ili poslije faze liječenja te fazu održavanja koja je trajala 12 tjedana i u kojoj su svi bolesnici liječeni rosuvastatinom od 20 mg. Bolesnici koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili su bili na aferezi nastavili su liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom od 20 mg uočeno je statistički značajno ($p = 0,005$) snižavanje LDL-K (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) u usporedbi s placebo. Uočeno je i statistički značajno snižavanje ukupnog K (20,1%, $p = 0,003$), ne-HDL-K (22,9%, $p = 0,003$) i ApoB (17,1%, $p = 0,024$). Nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom od 20 mg uočeno je također i snižavanje TG, LDL-K/HDL-K, ukupni K/HDL-K, ne-HDL-K/HDL-K i ApoB/ApoA-1 u usporedbi s placebo. Snižena vrijednost LDL-K nakon 6 tjedana liječenja rosuvastatinom od 20 mg koje je uslijedilo poslije 6 tjedana dobivanja placeba održala se tijekom 12 tjedana nastavka liječenja.

Jedan je bolesnik nakon 6 tjedna liječenja s titracijom doze do 40 mg, imao dodatno snižavanje LDL-K (8,0%), ukupnog K (6,7%) i ne-HDL-K (7,4%).

Tijekom nastavka otvorenog ispitivanja u 9 od bolesnika na dozi od 20 mg rosuvastatina, snižavanje LDL-K održavalo se u rasponu od -12,1% do -21,3% do 90 tjedana.

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 za liječenje homozigotne obiteljske hiperkolesterolemije, primarne kombinirane (mješovite) dislipidemije te za prevenciju kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

Rosuvastatin se većinom preuzima u jetru koja je primarno mjesto sinteze kolesterola i klirensa LDL-K. Volumen distribucije rosuvastatina iznosi približno 134 l. Približno 90% rosuvastatina veže se na proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Rosuvastatin se ograničeno metabolizira (približno 10%). *In vitro* ispitivanja metabolizma na ljudskim hepatocitima ukazuju na to da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam posredovan citokromom P450. CYP2C9 je glavni izoenzim uključen u metabolizam, dok su izoenzimi 2C19, 3A4 i 2D6 uključeni u manjoj mjeri. Glavni identificirani metaboliti su N-desmetil i metaboliti laktona. N-desmetil ima približno 50% manju aktivnost od rosuvastatina, dok se laktone smatra klinički

inaktivnim. Rosuvastatin je odgovoran za više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Eliminacija

Približno 90% doze rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu (apsorbirana i neapsorbirana djelatna tvar), a ostatak se izlučuje u urinu. Približno 5% izluči se nepromijenjeno u urinu. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi približno 19 sati. Poluvrijeme eliminacije ne povećava se pri većim dozama. Geometrijska srednja vrijednost plazmatskog klirensa iznosi 50 l/h (koeficijent varijacije 21,7 %). Kao i u slučaju ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, preuzimanje rosuvastatina u jetru uključuje membranski prijenosnik OATP-C. Taj je prijenosnik važan za eliminaciju rosuvastatina iz jetre.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost rosuvastatinu povećava se proporcionalno dozi. Nema promjena farmakokinetičkih pokazatelja nakon višekratnog dnevnog doziranja.

Posebne populacije

Dob i spol: Dob ili spol nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku rosuvastatina u odraslih. Izloženost u djece i adolescenata s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je slična ili manja od one u odraslih s dislipidemijom (vidjeti podnaslov „Pedijatrijska populacija“ niže).

Rasa: Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje medijana AUC-a i C_{max} rosuvastatina u Azijata (Japanaca, Kineza, Filipinaca, Vijetnamaca i Korejaca) u odnosu na ispitanike bijele rase. U Azijata i Indijaca dolazi do povećanja medijana AUC-a i C_{max} za približno 1,3 puta. Populacijska farmakokinetička analiza nije otkrila klinički značajne razlike u farmakokinetici između pripadnika bijele i crne rase.

Insuficijencija bubrega: U ispitivanju bolesnika s različitim stupnjem bubrežne insuficijencije, blaga do umjerena bubrežna bolest nije utjecala na koncentraciju rosuvastatina i metabolita N-desmetila u plazmi. U ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 mmol/l) došlo je do trostrukog povećanja koncentracije rosuvastatina i deveterostrukog povećanja koncentracije metabolita N-desmetila u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Koncentracije rosuvastatina u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika na dijalizi bile su približno 50% veće u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Insuficijencija jetre: U bolesnika s različitim stupnjem jetrene insuficijencije u ispitivanju nije bilo dokaza povećane izloženosti rosuvastatinu u ispitanika sa 7 ili manje bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja. Međutim, u dva ispitanika s 8 i 9 bodova došlo je do najmanje dvostrukog povećanja sistemske izloženosti u usporedbi s ispitanicima s manje bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja. Nema iskustava s ispitanicima koji imaju više od 9 bodova prema Child-Pughovom sustavu bodovanja.

Genski polimorfizam: Dispozicija inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući rosuvastatin, uključuje transportne proteine OATP1B1 i BCRP. U bolesnika s polimorfizmom 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 izloženošću rosuvastatinu (AUC) u usporedbi s genotipovima SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC. Ova specifična genotipizacija se ne provodi u kliničkoj praksi, ali se u bolesnika za koje se zna da imaju ove tipove polimorfizama preporučuje niža dnevna doza lijeka Ropuido.

Pedijatrijska populacija: Dva farmakokinetička ispitivanja rosuvastatina (primijenjenog u obliku tableta) u pedijatrijskih bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom u dobi od 10 do 17 ili od 6 do 17 godina (ukupno 214 bolesnika) pokazala su da je izloženost u pedijatrijskih

bolesnika usporediva ili manja od izloženosti u odraslih bolesnika. Izloženost rosuvastatinu bila je predvidljiva s obzirom na dozu i vrijeme tijekom razdoblja od 2 godine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Specifični testovi za procjenu učinka na hERG nisu provedeni. Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zabilježene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi, bile su sljedeće: u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, histopatološke promjene jetre nastale vjerojatno zbog farmakološkog djelovanja rosuvastatina zabilježene su u miševa i štakora a u manjoj mjeri primijećeni su učinci na žučni mjehur u pasa, ali ne i u majmuna. Dodatno je pri velikim doza zabilježen i toksični učinak na testise u majmuna i pasa. Reproductivna toksičnost uočena je u štakora u vidu smanjene veličine i težine mladunčadi te smanjenog preživljavanja mladunčadi pri dozama toksičnima za majku, pri čemu je sistemska izloženost nekoliko puta premašivala terapijsku razinu izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
krospovidon
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
laktoza hidrat
triacetin
željezov oksid, žuti (E 172) (samo jačina od 5 mg)
željezov oksid, crveni (E172) (jačine od 10, 20 i 40 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u aluminij/aluminij blisterima.

Dostupne su kutije koje sadrže 28 i 30 filmom obloženih tableta u blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

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

Ropuido 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-786982148
Ropuido 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-809630920
Ropuido 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-281391589
Ropuido 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-129103416

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 2018.
Datum obnove odobrenja: 13. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2023.