

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

- КУПЕТ 5 mg филм-обложени таблети
- КУПЕТ 10 mg филм-обложени таблети
- КУПЕТ 20 mg филм-обложени таблети
- КУПЕТ 40 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

КУПЕТ 5 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 5 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум)

Една филм-обложена таблета содржи 58,7 mg анхидридна лактоза.

КУПЕТ 10 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 10 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум)

Една филм-обложена таблета содржи 53,7 mg анхидридна лактоза.

КУПЕТ 20 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум)

Една филм-обложена таблета содржи 107,4 mg анхидридна лактоза.

КУПЕТ 40 mg филм-обложени таблети:

Една филм-обложена таблета содржи 40 mg росувастатин (во форма на росувастатин калциум)

Една филм-обложена таблета содржи 214,8 mg анхидридна лактоза.

Останатите помошни состојки се наведени во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета

КУПЕТ 5 mg филм-обложени таблети :

Кафеава, филм-обложена таблета означена со "RSV 5" од едната страна

КУПЕТ 10 mg филм-обложени таблети :

Кафеава, филм-обложена таблета означена со "RSV 10" од едната страна.

КУПЕТ 20 mg филм-обложени таблети :

Кафеава, филм-обложена таблета означена со "RSV 20" од едната страна.

КУПЕТ 40 mg филм-обложени таблети:

Кафеава, филм-обложена таблета означена со "RSV 40" од едната страна.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Третман на хиперхолестеролемија

Возрасни, адолесценти и деца на возраст од 6 години или постари со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa која вклучува и хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија) или мешана дислипидемија (тип IIb) како додаток на диететскиот режим кога ефектот на диетата и другите нефармаколошки мерки (на пр. вежбање, намалување на телесната маса) се неадекватни.

Возрасни, адолесценти и деца на возраст од 6 години или постари со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија како додаток на диететскиот режим и на другите третмани за намалување на липиди (на пр. LDL афереза) или ако овие третмани не се соодветни.

Превенција на кардиоваскуларни настани

Превенција на големи кардиоваскуларни настани кај пациенти за кои се смета дека постои висок ризик од појава на прв кардиоваскуларен настан (видете го делот 5.1), како додаток на корективните мерки за другите ризик фактори.

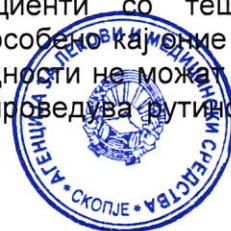
4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Пред започнување на третманот, пациентот треба да се стави на стандардна диета за намалување на нивото на холестерол, со која треба да продолжи и за време на терапијата. Дозите треба индивидуално да се прилагодат за секој пациент, во зависност од целта на терапијата и одговорот на пациентот, а во согласност со моменталните препораки и водичи.

Купет може да се зема во било кој период од денот, со или без храна.

Терапија на хиперхолестеролемија

Препорачаната почетна доза е 5 mg или 10 mg перорално, еднаш на ден и за пациентите кои не биле претходно на терапија со статини и за оние кои претходно се лекувале со некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза. При изборот на почетната доза треба да се земат во предвид нивото на холестерол за секој пациент поединечно и кардиоваскуларните ризик фактори, како и потенцијалниот ризик за развој на можни несакани дејства (види подолу во текстот). Во колку е потребно, прилагодување на дозите може да се направи по период од 4 недели (види дел 5.1). Имајќи во предвид дека можноста од појава на несакани дејства може да се зголеми со дозата од 40 mg во споредба со пониските дози (види дел 4.8), титрирање на дозата до 40 mg треба да се зема во предвид само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија со висок кардиоваскуларен ризик (особено кај оние со фамилијарна хиперхолестеролемија), кај кои целните вредности не можат да се постигнат со пониска доза од 20 mg и кај кои ќе се спроведува рутинско



следење (види дел 4.4). Кога ќе се применуваат дози од 40 mg, препорачлива е супервизија од специјалист

Превенција на кардиоваскуларни настани

Во студијата за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани, употребувана е доза од 20 mg на ден (види дел 5.1).

Педијатриска популација

Педијатриската употреба треба да се спроведува само од специјалист.

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 17 години (Tanner Stage < II – V)

Хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаената почетна доза е 5 mg на ден.

- Кај деца на возраст од 6-9 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, вообичаениот дозажен ранг изнесува 5-10 mg перорално еднаш на ден. Безбедноста и ефикасноста на дозите повисоки од 10 mg не е испитувана кај оваа популација.
- Кај деца на возраст од 10-17 години со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија вообичаениот дозажен ранг изнесува 5-20 mg перорално еднаш на ден. Безбедноста и ефикасноста на дозите повисоки од 20 mg не е испитувана кај оваа популација.

Титрацијата треба да се спроведува согласно индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти, онака како што е препорачано и наведено во препораките за педијатриски третман (види дел 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестерол пред започнувањето на третманот со росувастатин; со оваа диета треба да се продолжи во текот на третманот.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Кај деца на возраст од 6 до 17 години со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, препорачаната максимална доза изнесува 20 mg еднаш на ден.

Пред употребата на статини се советува почетна доза од 5-10 mg еднаш на ден во зависност од возраста и телесната тежина. Титрација до максимална доза од 20 mg еднаш на ден треба да се спроведува согласно индивидуалниот одговор и подносливоста кај педијатриските пациенти, онака како што е препорачано и наведено во препораките за педијатриски третман (види дел 4.4). Децата и адолесцентите треба да бидат ставени на стандардна диета за намалување на холестерол пред започнувањето на третманот со росувастатин; со оваа диета треба да се продолжи во текот на третманот.



Ограничено е искуството со дози поголеми од 20 mg кај оваа популација.

Таблетите од 40 mg не се погодни за употреба кај педијатриските пациенти.

Деца помлади од 6 години

Безбедноста и ефикасноста кај деца помлади од 6 години не се испитани, поради тоа Купет не се препорачува кај деца помлади од 6 години.

Употреба кај постари лица

Кај пациентите постари од 70 години, се препорачува администрирање на почетна доза од 5 mg (види дел 4.4). Не се потребни дополнителни прилагодувања на дозите во зависност од возраста.

Дозирање кај пациенти со ренална инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозите кај пациенти со благи до умерени бубрежни нарушувања. Кај пациенти со умерени бубрежни нарушувања се препорачува почетна доза од 5 mg (клиренс на креатинин < 60 ml/min). Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациентите со умерени бубрежни нарушувања. Контраиндицирана е употребата на било која доза од Купет кај пациентите со тешки бубрежни нарушувања (види дел 4.3 и 5.2).

Дозирање кај пациенти со хепатални нарушувања

Не е регистрирано зголемување на системската експозиција на росувастатин кај лица со Child-Pugh скор 7 или понизок. Меѓутоа, зголемена системска експозиција е регистрирана кај лица со Child-Pugh скор од 8 и 9 (види дел 5.2). Кај овие пациенти, потребна е проверка на бубрежната функција (види дел 4.4). Не постои искуство кај лицата со Child-Pugh скор поголем од 9. Употребата на Купет е контраиндицирана кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (види дел 4.3).

Раса

Зголемена системска експозиција е регистрирана кај лицата со Азиско потекло (види дел 4.3, 4.4 и 5.2). Кај овие пациенти, се препорачува почетна доза од 5 mg. Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај овие пациенти.

Генетски полиморфизам

Познати се специфични типови на генетски полиморфизам кои може да доведат до зголемена експозиција на росувастатин (видете дел 5.2).

За пациенти за кои е познато дека имаат такви специфични типови на полиморфизам, се препорачуваат пониски дневни дози на Купет.

Дозирање кај пациенти со predisponирачки фактори за миопатија

Кај пациентите со predisponирачки фактори за развој на миопатија, се препорачува почетна доза од 5 mg (види дел 4.4).

Кај некои од овие пациенти, контраиндицирана е дозата од 40 mg (види дел точка 4.3).



Истовремена терапија

Купет е субстрат на различни транспортни протеини (пример QATP1B1 и BCRP). Ризикот од миопатија (вклучувајќи рабдомиолиза) се зголемува кога Купет се администрира истовремено со одредени лекови кои може да ја зголемат неговата плазматска концентрација како резултат на интеракции со овие транспортни протеини (пример циклоспорин и одредени протеаза инхибитори вклучувајќи комбинации од ритонавир со атазанавир, лопинавир, и/или типранавир (видете дел 4.4 и 4.5).

Кога и да е можно, треба да се размисли за алтернативни лекови и ако е неопходно привремено прекинување на терапијата. Во ситуации кога истовремена употреба на овие лекови со Купет е неизбежна, треба внимателно да се размисли за односот корист /ризик како и прилагодување на дозата (видете дел 4.5).

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Купет е контраиндициран:

- кај пациенти преосетливи на росувастатин или на некоја од помошните состојки на лекот;
- кај пациенти со активно заболување на црниот дроб вклучувајќи необјасливи, перзистентни зголемувања на серумските трансаминази и при секое зголемување на серумските трансаминази кое е 3 пати повисоко од горната нормална граница (ULN);
- кај пациенти со тешки бубрежни нарушувања (клиренс на креатинин < 30 ml/min);
- кај пациенти со миопатија;
- кај пациенти кои истовремено примаат циклоспорин;
- за време на бременост и доене и кај жени во репродуктивен период кои не користат соодветни контрацептивни мерки.

Дозата од 40 mg е контраиндицирана кај пациенти со предиспонирачки фактори за миопатија/ рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- умерени бубрежни нарушувања (клиренс на креатинин < 60 ml/min);
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања;
- претходна историја на мускулна токсичност при употреба на некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрати;
- злоупотреба на алкохол;
- ситуации при кои може да настане зголемување на нивоата на лекот во плазмата;
- пациенти со Азиско потекло;
- истовремена употреба на фибрати.

(Видете во деловите 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Ренални ефекти



Кај пациентите третирани со повисоки дози на росувастатин, особено при дози од 40 mg, забележана е појава на протеинурија, главно од тубуларно потекло, која е детектирана со тестирање со мерно стапче, при што во најголем број од случаите била транзитрна или интермитентна. Не е покажано дека протеинуријата е предиктивна за некое акутно или прогресивно бубрежно заболување (види дел 4.8). Процентот на регистрирани сериозни бубрежни настани за време на пост-маркетиншката употреба на лекот е повисок со дозата од 40 mg. Потребно е испитување на бубрежната функција за време на рутинското следење кај пациентите на кои им е администрирана доза од 40 mg.

Ефекти на скелетната мускулатура

Ефекти на скелетната мускулатура, како што се миалгија, миопатија, а ретко и рабдомиолиза, биле забележани кај некои пациенти третирани со росувастатин со сите дози, а особено со дозите повисоки од 20 mg. Многу ретки случаи на рабдомиолиза се регистрирани при употреба на езетимиб во комбинација со инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Не може да се исклучи постоење на фармакодинамска интеракција (види дел 4.5), па затоа е потребна претпазливост при нивна комбинирана употреба.

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, за време на пост-маркетиншкото испитување утврдено е дека процентот на развој на рабдомиолиза поврзана со употреба на росувастатин е повисок со дози од 40 mg.

Мерење на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не треба да се мери по напорни вежби или во присуство на можна алтернативна причина за зголемување на СК што може да попречи на интерпретацијата на резултатот. Во случај кога нивоата на СК се сигнификантно покачени над базалните вредности (повеќе од пет пати од ULN), потребно е да се спроведе тест за потврдување на резултатот во период од 5 до 7 дена. Ако повторениот тест потврди вредност на СК која е повеќе од пет пати од ULN, не треба да се започнува со терапија.

Пред третманот

Слично како и при употреба на другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, потребна е претпазливост при препишување на росувастатин кај пациенти со предиспонирачки фактори за развој на миопатија/рабдомиолиза. Овие фактори вклучуваат:

- бубрежни нарушувања;
- хипотироидизам;
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања;
- претходна историја на мускулна токсичност со некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрати;
- злоупотреба на алкохол;
- возраст > 70 години;
- ситуации кога може да настане зголемување на нивото на росувастатин во плазмата (види дел 4.2, 4.5 и 5.2);
- истовремена администрација на фибрати.

Кај овие пациенти, треба да се пресмета ризикот од терапијата во однос на можната корист и се препорачува клиничко следење на состојбата. Во случај



вредностите на СК да се сигнификантно покачени над нормалата (повеќе од 5 пати од ULN), со терапијата не треба да се започнува.

За време на третманот

На пациентите треба да им се советува веднаш да пријават ако почувствуваат необјаслива мускулна болка, слабост или грчеви, особено ако е поврзана со мачнина или треска. Кај овие пациенти треба да се мерат нивоата на СК. Терапијата треба да се прекине ако нивоата на СК се значајно покачени (повеќе од пет пати од ULN) или пак ако мускулните симптоми се силни и предизвикуваат неудобност (дури и ако нивоата на СК се еднакви или пониски од пет пати од ULN). Во случај симптомите да се повлечат и нивоата на СК се вратат во нормала, потребно е да се земе во предвид повторно воведување на Купет или некој друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза, но во најниската доза и со внимателно следење. Не е потребно рутинско следење на нивоата на СК кај асимптоматски пациенти.

Постојат ретки случаи на имуно-посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време или после третманот со статини, вклучувајќи и росувастатин. IMNM клинички се карактеризира со проксимална мускулна слабост и зголемено серумско ниво на креатин киназа, кое останува и после прекин на терапијата со статини.

За време на клиничките испитувања, не е регистрирана зголемена скелетно мускулна болка кај малиот број на пациенти третирани со росувастатин и истовремена терапија. Сепак, кај пациентите кои земаа други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно со деривати на фибрична киселина (на пример, гемфиброзил), циклоспорин, никотинска киселина, азолни антифунгални лекови, протеаза инхибитори и макролидни антибиотици, регистрирано е зголемување на инциденцата на појава на миозитис и миопатија. Гемфиброзил го зголемува ризикот за развој на миопатија кога ќе се даде истовремено со некои инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Според тоа, не се препорачува комбинирање на Купет и гемфиброзил. Користа од натамошните промени во липидните нивоа со комбинираната употреба на Купет и фибрати или ниацин треба внимателно да се процени наспроти потенцијалните ризици од ваквите комбинации. Дозата од 40 mg е контраиндицирано при истовремена употреба на фибрат (видете го делот 4.5 и 4.8).

Росувастатин не смее да се употребува заедно со системски формулации на фузидинска киселина или во рок од 7 дена од прекин на терапијата со фузидинска киселина. Кај пациенти каде е неопходна системска употреба на фузидинска киселина, терапијата со статини треба да се прекине за времетраење на третманот со фузидинска киселина. Постојат извештаи на рабдомиолиза (кои вклучуваат фатални случаи) кај пациенти кои примаат фузидинска киселина и статини во комбинација (видете дел 4.5). Пациентот треба да се советува веднаш да побара медицинска помош ако почувствува некои симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да се воведо 7 дена после последната доза на фузидинска киселина.

Во исклучителни случаи, каде продолжена системска употреба на фузидинска киселина е потребна, пример за третман на сериозни инфекции, потребата од истовремена употреба на росувастатин и фузидинска киселина треба



внимателно да се разгледа и тоа за секој случај посебно, под строга лекарска контрола.

Купет не треба да се употребува кај пациенти со акутна, сериозна состојба која наведува на миопатија или предиспонира развој на бубрежна слабост како резултат на рабдомиолиза (на пример, сепса, хипотензија, голема операција, траума, тешки метаболни, ендокрини и електролитни нарушувања или неконтролирани грчеви).

Ефекти на црниот дроб

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, потребна е претпазливост при употреба на Купет кај пациентите кои конзумираат големи количини на алкохол и/или имаат историја на некое заболување на црниот дроб.

Препорачливо е тестирање на функцијата на црниот дроб пред и 3 месеци по започнувањето на терапијата. Треба да се прекине терапијата со Купет или да се намали дозата, ако нивото на серумските трансаминази е 3 пати поголемо од горната дозволена граница.

Регистрираниот процент на сериозни хепатални настани (кои главно вклучувале зголемени вредности на хепатални трансаминази) во постмаркетиншката употреба е повисок со дозата од 40 mg.

Кај пациентите со секундарна хиперхолестеролемија предизвикана од хипотироидизам или нефротски синдром, постоечкото заболување треба да се лекува пред да се започне терапијата со Купет.

Раса

Фармакокинетските студии покажале зголемување на концентрацијата кај лица од Азиско потекло во споредба со лицата од бела раса (видете дел 4.2, 4.3 и дел 5.2).

Протеаза инхибитори

Зголемена системска експозиција на росувастатин е забележана кај пациенти кои употребуваат истовремено росувастатин со различни протеаза инхибитори во комбинација со ритонавир. Треба да се размисли за користа од намалување на нивото на липидите со употреба на Купет кај пациенти со HIV кои примаат протеаза инхибитори и можноста за зголемување на концентрацијата на росувастатин во плазмата при воведување и зголемување на дозата на Купет таблетите кај пациенти кои се лечат со протеаза инхибитори.

Не се препорачува истовремена употреба со протеаза инхибитори, освен со прилагодување на дозата на Купет (видете дел 4.2 и 4.5).

Посебни предупредувања во однос на ексципиентите

Купет содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp lactasa дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го земаат овој лек.



Интерстицијално заболување на белите дробови

Спорадични случаи на интерстицијални нарушувања на белите дробови се забележани при употреба на некои статини, особено при долготрајна употреба (видете дел 4.8). Симптомите вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежина и треска). Ако постои сомневање дека пациентот развил интерстицијално заболување на белите дробови, терапијата со статинот треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Постојат докази кои укажуваат на тоа дека лекови од групата статини го зголемуваат нивото на глукоза во крвта, а кај одредени пациенти со висок ризик за дијабетес, може да дадат ниво на хипергликемија која треба да се лечи како дијабетес. Овој ризик е надминат со редукција на васкуларниот ризик со статини и затоа не треба да биде причина за прекин на третманот со статини. Пациенти со ризик (вредност на глукоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, хипертензија) треба да се мониторираат клинички и биохемиски според националните водичи.

Во една студија Јупитер, пријавена била фреквенција на дијабетес мелитус 2,8% за росувастатин и 2,3% за плацебо, воглавно кај пациенти со вредност на глукоза на гладно од 5,6 до 6,9 mmol/l.

Педијатриска популација

Евалуацијата на линеарниот раст (висина), тежина, BMI (body mass index), и секундарните карактеристики на сексуалната матурација според Tanner staging кај педијатриски пациенти од 6 до 17 години кои примале росувастатин е лимитирана на две годишен период. После 2 години третман, не се регистрирани ефекти на растот, тежината, BMI или сексуалната матурација (видете дел 5.1).

Во клиничките студии кај деца и адолесценти кои примале росувастатин во тек на 52 недели, почесто се регистрирани зголемени вредности на CK > 10 x ULN и мускулни симптоми по вежбање или зголемена физичка активност во споредба со обсервациите во клиничките студии кај возрасни (видете дел 4.8).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Ефекти на другите лекови врз росувастатин

Инхибитори на транспортни протеини:

Росувастатин е субстрат за одредени транспортни протеини вклучувајќи го и OATPB1 и BCRP.

Истовремена употреба на Купет со лекови кои се инхибитори на овие транспортни протеини може да резултира со зголемени плазматски концентрации на росувастатин и зголемен ризик од миопатија (видете дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

Циклоспорин: При истовремена терапија со росувастатин и циклоспорин, вредностите на AUC за росувастатин биле во просек за 7 пати поголеми отколку оние одредени кај здрави доброволци (види Табела 1).



Купет е контраиндициран кај пациенти кои истовремено употребуваат циклоспорин (видете дел 4.3).
Истовремената администрација немала влијание врз плазматските концентрации на циклоспорин.

Гемфиброзил и други производи кои ги намалуваат липидите: Истовремената употреба на росувастатин и гемфиброзил резултирала зголемување на $C_{\max}$ и AUC на росувастатин за 2 пати (види дел 4.4).

Врз основа на податоците од интеракциските студии, не се очекуваат значајни фармакокинетски интеракции со фенофибрати, но може да настанат фармакодинамски интеракции.

Гемфиброзил, фенофибрат, другите фибрати и ниацин (никотинска киселина) во дози кои ги намалуваат липидите (повисоки или еднакви на 1g/ден), го зголемуваат ризикот од појава на миопатија кога ќе се дадат истовремено со инхибитори на HMG-CoA редуктаза, најверојатно поради тоа што тие може да предизвикаат миопатија и кога ќе се дадат сами. Дозата од 40 mg е контраиндицирана при истовремена употреба со фибрати (видете дел 4.3 и дел 4.4). Терапијата кај овие пациенти треба да се започне со доза од 5 mg.

Езетимиб: Истовремената употреба на 10 mg росувастатин и 10 mg езетимиб резултирала со зголемување од 1,2 пати на AUC на росувастатин кај хиперхолестеролемични пациенти (Табела 1). Сепак, не може да се исклучи постоење на фармакодинамска интеракција, во смисол на појава на несакани дејства помеѓу Купет и езетимиб (видете дел 4.4).

Протеаза инхибитори: Иако не е познат точниот механизам на интеракција, се смета дека истовремената употреба на протеаза инхибитор може изразито да ја зголеми експозицијата на росувастатин (видете табела 1). Во фармакокинетска студија е утврдено дека истовремената администрација на 10 mg росувастатин и комбиниран производ од два протеаза инхибитори (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) кај здрави доброволци е поврзано со зголемување на Steady-state вредностите на $AUC_{(0-24)}$ и $C_{\max}$ на росувастатин за три пати, односно седум пати. Истовремена употреба на Купет и одредени комбинации на протеаза инхибитори е можна само после претходно внимателно прилагодување на дозата на Купет врз основа на очекуваното зголемување на експозицијата на росувастатин (видете дел 4.2, 4.4 и 4.5 Табела 1).

Антациди: Истовременото дозирање на росувастатин со антацидна суспензија која содржи алуминиум и магнезиум хидроксид резултирала со намалување на концентрацијата на росувастатин во плазмата за околу 50%. Овој ефект може да се ублажи ако антацидот се даде 2 часа по земањето на Купет. Клиничкото значење на оваа интеракција не е испитувано.

Еритромицин: Истовремената употреба на росувастатин и еритромицин резултирала со 20% намалување на $AUC_{(0-1)}$ и 30% намалување на $C_{\max}$ на росувастатинот. Се смета дека оваа интеракција е предизвикана од зголемувањето на мотилитетот на цревата под дејство на еритромицин.

Цитохром P450 ензими: Резултатите од In vitro и In vivo студиите покажале дека росувастатин не е ниту инхибитор ниту индуктор на цитохром P450



изоензимите. Исто така, росувастатинот е слаб супстрат за овие изоензими. Поради тоа, не се очекуваат интеракции кои резултираат од метаболизмот на посредуваниот цитохром P450. Не се забележани клинички значајни интеракции помеѓу росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Интеракции за кои е потребно прилагодување на дозата (видете Табела 1):

Кога Купет се дава заедно со други лекови за кои е познато дека ја зголемуваат експозицијата на росувастатин, потребно е прилагодување на дозата на Купет. Доколку очекуваното зголемување на експозицијата (AUC) е приближно 2 пати или повисоко, треба да се започне со доза од 5 mg еднаш на ден. Максималната дневна доза на Купет треба да се прилагоди така да очекуваната експозиција на росувастатин не ја премине онаа која се постигнува со примена на дневна доза од 40 mg Купет кога се зема без други лекови кои може да предизвикаат интеракција, на пример 20 mg доза на Купет со гемфиброзил (зголемување за 1,9 пати), и 10 mg доза на Купет со комбинација ритонавир/атазанавир (зголемување за 3,1 пати).

Табела 1. Влијание врз истовремено администрираните лекови на експозицијата на росувастатин (AUC; по редослед на опаѓање) од објавените клинички испитувања

Режим на дозирање на лекот кој предизвикува интеракција	Режим на дозирање на росувастатин	Промена во AUC на росувастатин*
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеци	10 mg OD, 10 дена	7,1 пати ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дена	10 mg, една доза	3,1 пати ↑
Симепревир 150 mg OD, 7 дена	10 mg, една доза	2,8 пати ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дена	20 mg OD, 7 дена	2,1 пати ↑
Клопидогрел 300 mg во ударна доза, и дополнително 75 mg после 24 часа	20 mg, една доза	2 пати ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	80 mg, една доза	1,9 пати ↑
Елтромбопаг 75 mg OD, 5 дена	10 mg, една доза	1,6 пати ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дена	10 mg OD, 7 дена	1,5 пати ↑



Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дена	10 mg, една доза	1,4 пати ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е достапно	1,4 пати ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дена	10 mg, една доза	**1,4 пати ↑
Езетимиб 10 mg OD, 14 дена	10 mg, OD, 14 дена	**1,2 пати ↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дена	10 mg, една доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дена	40 mg, 7 дена	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дена	10 mg, една доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дена	10 mg, 7 дена	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дена	20 mg, една доза	↔
Кетоконазол 200 mg BID, 7 дена	80 mg, една доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дена	80 mg, една доза	↔
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	80 mg, една доза	20% ↓
Баикалин 50 mg TID, 14 дена	20 mg, една доза	47% ↓

* Податоците изразени како повеќекратна промена претставуваат едноставен однос измеѓу примена на росувастатин во наведената комбинација и самостојно; Податоците изразени како % промени ги претставуваат % разлики во однос на примена на росувастатин самостојно.

Зголемувањето е прикажано како “↑”, нема промени како “↔”, намалување како “↓”,

** Изведени се различни студии на интеракции со различни дози на росувастатин, табелата го прикажува најзначајниот однос

OD = еднаш на ден; BID = два пати на ден; TID = три пати на ден; QID = четири пати на ден

Ефекти на росувастатин врз другите лекови

Антагонисти на витамин К: Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, при започнување на терапија или при титрирање на



дозата на Купет кај пациенти кои истовремено се лекуваат со антагонисти на витамин К (на пример, варфарин или други кумарински антагонисти), може да настане зголемување на вредностите на INR (International Normalised Ratio). Прекинувањето на терапијата со Купет или намалувањето на дозите може да резултира со намалување на INR. Во такви ситуации, се препорачува соодветен мониторинг на INR.

Орални контрацептиви/заместителна хормонска терапија (HRT):
Истовремената употреба на росувастатин и орални контрацептиви резултирала со зголемување на AUC на етинил естрадиол и норгестрел за 26%, односно 34%. Овие зголемени нивоа во плазмата треба да се земат во предвид при одбирање на дозите на оралниот контрацептив. Не се достапни фармакокинетски податоци за лица кои земале истовремено росувастатин и HRT, па затоа не може да се исклучи сличен ефект. Меѓутоа, оваа комбинација многу се употребува кај жените при клиничките испитувања и добро се поднесува.

Други медицински производи:

Дигоксин

Врз основа на податоците добиени од специфичните интеракциски студии, не се очекуваат клинички значајни интеракции со дигоксин.

Фузидинска киселина

Интеракциски студии помеѓу росувастатин и фузидинска киселина не биле изведени.

Ризикот од миопатија вклучувајќи и рабдомиолиза може да биде зголемена со истовремена употреба на системска фузидинска киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (било да е фармакодинамска или фармакокинетска или двете) сеуште е непозната. Постојат податоци за рабдомиолиза (вклучувајќи некои фатални случаи) кај пациенти кои ја примаат оваа комбинација.

Кај пациенти каде е неопходна системска употреба на фузидинска киселина, терапијата со статини треба да се прекине за времетраење на третманот со фузидинска киселина (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Студии на интеракција се изведени само кај возрасни. Степенот на интеракции кај педијатриската популација не е познат.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ЛАКТАЦИЈА

Контраиндицирана е употребата на Купет при бременост и доење.

Жените во репродуктивен период треба да користат соодветни контрацептивни мерки.

Бидејќи холестеролот и другите производи на биосинтезата на холестерол се неопходни за развојот на фетусот, потенцијалниот ризик од инхибицијата на HMG-CoA редуктазата ја надминува користа од терапијата за време на бременоста. Студиите на животни не обезбедуваат доволно докази за репродуктивната токсичност (види дел 5.3). Во случај да пациентката



забремени за време на употребата на овој лек, потребно е веднаш да се прекине терапијата.

Росувастатин се излачува во млекото на стаорците. Не постојат податоци за негово излачување во хуманото млеко (види дел 4.3).

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се спроведени студии за испитување на влијанието на росувастатин врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, врз основа на фармакодинамските својства на росувастатин, не се очекува да има влијание врз оваа способност. При возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека за време на терапијата може да се јави вртоглавица.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства кои се регистрирани при терапија со Купет се главно благи и транзиторни. За време на контролираните клинички испитувања, кај помалку од 4% од пациентите третирани со росувастатин било прекинато лекувањето поради несакани дејства.

Несаканите дејства се наведени подолу според систем орган класа и фреквенција. Фреквенцијата на несаканите дејства е наведена според следното рангирање:

-
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Ретки: тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: хиперсензитивни реакции вклучително и ангиоедем.

Ендокрини нарушувања

Чести: дијабетес мелитус¹

Психијатриски нарушувања

Непозната честота: депресија

Нарушувања на нервниот систем

Чести: главоболка, зашеметеност.

Многу ретки: полиневропатија, губење на меморијата

Непозната честота: периферна невропатија, проблеми со спиењето (вклучувајќи несоница и ноќни кошмари)

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања



Непозната честота: кашлица, диспнеа

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: опстипација, гадење, стомачна болка.

Ретки: панкреатитис.

Непозната честота: дијареа

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: зголемени хепатални трансаминази

Многу ретки: жолтица, хепатитис

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: пруритус, раш и уртикарија.

Непозната честота: Stevens-Johnson-ов синдром

Мускулно-скелетни и сврзно-ткивни нарушувања

Чести: миалгија.

Ретки: миопатија (вклучувајќи миозитис) и рабдомиолиза.

Многу ретки: артралгија

Непозната честота: имуно-посредувана некротизирачка миопатија, нарушувања на тетивите понекогаш проследени со компликации како руптура.

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: хематурија

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Многу ретки: гинекомастија

Општи нарушувања и реакции на местото на апликација

Чести: астенија

Непозната честота: едем

¹Фреквенцијата зависи од присуството или одсуството на ризик фактори (глукоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², зголемени триглицериди, историја на хипертензија)

Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, инциденцата за појава на несакани дејства зависи од дозата.

Бубрежни ефекти: Кај пациентите третирани со росувастатин регистрирана е појава на протеинурија детектирана по пат на тестирање со мерно стапче, која воглавно имала тубуларно потекло. Промените во вредноста на протеините во урината од немање протеини или во трагови до ++ или повеќе биле регистрирани кај помалку од 1% од пациентите во некој период за време на терапијата со 10 mg и 20 mg и кај околу 3% од пациентите третирани со 40 mg. Минорно зголемување на промените од без или во трагови до + е регистрирано со доза од 20 mg. Во повеќето случаи, протеинуријата се намалува или исчезнува спонтано при продолжување на терапијата. Податоците од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство до сега, не идентификуваат можна каузална поврзаност помеѓу протеинуријата и акутното или прогресивното бубрежно заболување.



Хематурија е регистрирана кај пациенти третирани со росувастатин, а податоците од клиничките испитувања покажуваат ниска веројатност за појава на истата.

Ефекти на скелетната мускулатура: Ефекти на скелетната мускулатура, како што се миалгија, миопатија (вклучувајќи миозитис) и ретко рабдомиолиза со или без акутна бубрежна инсуфициенција, се регистрирани кај некои пациенти третирани со росувастатин во сите дози и особено со дозите > 20 mg.

Дозно зависно зголемување на нивото на СК е регистрирано кај пациенти кои земале росувастатин; повеќето случаи биле благи, асимптоматски и транзиторни. Во случај нивоата на СК да се покачени (повеќе од пет пати од ULN), треба да се прекине терапијата (види дел 4.4).

Ефекти на црниот дроб: Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, кај мал број на пациенти кои биле на терапија со росувастатин, регистрирано е дозно-зависно зголемување на трансaminaзите; во повеќето случаи, зголемувањето било благо, асимптоматско и минливо.

Следниве несакани дејства се пријавени при употреба на некои статини:

- Сексуални дисфункции.
- Ретки случаи на интерстицијално заболување на белите дробови, особено при долготрајна терапија (види дел 4.4).
- Оштетување на тетивите, некогаш придружено со руптура.

Регистрираната честота на појава на рабдомиолиза, сериозни бубрежни настани и сериозни хепатални настани (главно зголемени хепатални трансaminaзи), се повисоки со дози од 40 mg.

Педијатриска популација

Зголемени вредности на креатинин киназа > 10 x ULN и мускулни симптоми после напор или зголемена физичка активност почесто се регистрирани во 52 неделната клиничка студија кај деца и адолесценти во споредба со возрасните (види дел 4.4). Од друга страна, безбедносниот профил на росувастатин бил сличен кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на однос ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Не постои специфичен третман во случај на предозирање. Во таков случај, пациентот треба да се третира симптоматски и ако е потребно да се преземат супортивни мерки. Потребно е да се следи функцијата на црниот дроб и нивото на СК. Малку е веројатно дека хемодијализата може да биде од корист.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група:

HMG-CoA редуктаза инхибитори

АТС код: C10AA07

Механизам на дејство

Росувастатинот преставува селективен и компетитивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензим кој го претвора 3-хидрокси-3-метилглутарил коензимот А до мевалонат, прекурсор на холестеролот. Примарното место на делување на росувастатин е црниот дроб, таргет орган за намалување на холестеролот.

Росувастатинот го зголемува бројот на хепатални LDL рецептори на површината на клетката при што го подобрува превземањето и катаболизмот на LDL и ја инхибира хепаталната синтеза на VLDL, на тој начин го намалува вкупниот број на VLDL и LDL партикули.

Фармакодинамски ефекти

Росувастатин го намалува зголемениот LDL-холестерол, вкупниот холестерол и триглицеридите и го зголемува HDL-холестеролот. Исто така, ги намалува ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и го зголемува ApoA-I (погледнете во Табела 2). Росувастатин истот така го намалува и LDL-C/HDL-C, вкупниот C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C и односите ApoB/ApoA-I.

Табела 2. Одговор на дозата кај пациенти со примарна хиперхолестеролемија (тип IIa и IIb) (прилагодена просечна промена на процентите од базалните вредности)

Доза	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	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

Тераписки ефект се постигнува за време од 1 недела од почеток на терапијата, а 90% од максималниот одговор се постигнува за 2 недели.



Максимален одговор вообичаено се постигнува за 4 недели и потоа се одржува.

Клиничка ефикасност

Росувастатинот е ефикасен кај возрасни со хиперхолестеролемија, со или без хипер-триглицеридемија, независно од расата, полот или возраста и кај посебни популации како што се дијабетичари или пациенти со фамилијарна хиперхолестеролемија.

Од збирните податоците добиени од фаза III, утврдено е дека росувастатин е ефикасен во третманот на повеќето од пациентите со тип IIa и IIb хиперхолестеролемија (просечна вредност на LDL-C околу 4,8 mmol/l) до препорачаните целни вредности според водичите на Европската Асоцијација за Атеросклероза (EAS; 1998); околу 80% од пациентите третирани со 10 mg ги постигнале целните вредности (според EAS) за LDL-C (<3 mmol/l).

Во голема студија, кај 435 пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија бил даден Купет во дози од 20 mg до 80 mg со форсирана титрација. Сите дози покажале позитивен ефект на липидните параметри и третманот за постигнување на зададените цели. После титрација до дневна доза од 40 mg (12 недели од третманот), LDL-C се редуцирал за 53%. Триесет-три проценти (33%) од пациентите ги достигнале вредностите за LDL-C (<3 mmol/l) според EAS водичите.

Во студијата со форсирана титрација, биле евалуирани 42 пациенти (вклучувајќи 8 педијатриски пациенти) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и е испитуван нивниот одговор на росувастатин во дози од 20 до 40 mg. Во вкупната популација, просечната редукција на LDL-C изнесувала 22%.

Во клиничките студии со лимитиран број на пациенти, покажано е дека росувастатин има дополнителна ефикасност во намалување на триглицеридите кога се употребува во комбинација со фенофибрат и во зголемување на HDL-C кога се употребува во комбинација со ниацин (види дел 4.4).

Во мултицентричната, двојно слепа, плацебо контролирана клиничка студија (METEOR), 984 пациенти на возраст помеѓу 45 и 70 години кои имаат низок ризик за коронарно срцево заболување (дефиниран како Framingham ризик < 10% над 10 години), со просечна вредност на LDL-C од 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но со субклиничка атеросклероза (детектирано со Carotid Intima Media Thickness) биле рандомизирани на третман со 40 mg росувастатин еднаш дневно или плацебо во период од две години. Росувастатинот сигнификантно ја забавил стапката на прогресија од максималната CIMT за 12 места на каротидната артерија во споредба со плацебо од -0,0145 mm/годишно [95% confidence interval -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промените од почетната вредност изнесувале -0,0014 mm годишно (-0,12% годишно (несигнификантна)) за росувастатин во споредба со прогресија од +0,0131 mm годишно (1,12% годишно (p<0,0001)) за плацебо. Се уште не е демонстрирана директна корелација помеѓу намалувањето на CIMT и редукцијата на ризикот за кардиоваскуларни настани. Популацијата проучувана во METEOR е со низок ризик за коронарни срцеви нарушувања и не претставува целна група за



росувастатин во доза од 40 mg. Дозата од 40 mg треба да се препишува само кај пациенти со тешка хиперхолестеролемија и висок кардиоваскуларен ризик (видете дел 4.2).

Во JUPITER студијата (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), ефектот на росувастатин врз појавата на атеросклеротични кардиоваскуларни нарушувања е евалуиран кај 17,802 мажи (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Испитаниците биле рандомизирани на третман со плацебо ($n=8901$) или росувастатин од 20 mg еднаш дневно ($n=8901$) и се следени во просек од 2 години.

Концентрацијата на LDL-холестеролот била намалена за 45% ($p<0,001$) во групата на росувастатин во споредба со плацебо групата.

Во post-hoc анализата на високо ризична подгрупа на испитаници со почетен Framingham risk score $> 20\%$ (1558 испитаници) утврдена е сигнификантна редукција на комбинираните параметри за кардиоваскуларна смрт, удар и миокарден инфаркт ($p=0,028$) при третман со росувастатин во споредба со плацебо. Апсолутната редукција на ризик во стапката на настани на 1000 пациенти-годишно изнесувала 8,8. Вкупниот mortalитет бил непроменет во оваа високо ризична група ($p=0,193$). Во post-hoc анализите на подгрупа на високо ризични испитаници (вкупно 9302) со почетен SCORE ризик $\geq 5\%$ (екстраполиран да вклучи испитаници над 65 години) утврдена е сигнификантна редукција на комбинираните параметри за кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и миокарден инфаркт ($p=0,0003$) при третман со росувастатин во споредба со плацебо. Апсолутната редукција на ризик во стапката на настани изнесувала 5,1 на 1000 пациенти-годишно. Вкупниот mortalитет бил непроменет во оваа високо ризична група ($p=0,076$).

Во JUPITER студијата, 6,6% од лицата третирани со росувастатин и 6,2% од плацебо групата биле исклучени од студијата поради некое несакано дејство. Најчести несакани дејства кои налагале прекин на терапијата биле: миалгија (0,3% росувастатин, 0,2% плацебо), абдоминална болка (0,03% росувастатин, 0,02% плацебо) и осип (0,02% росувастатин, 0,03% плацебо). Најчести несакани дејства со инциденца повисока или еднаква на плацебо биле: инфекции на уринарниот тракт (8,7% росувастатин, 8,6% плацебо), назофарингитис (7,6% росувастатин, 7,2% плацебо), болки во грбот (7,6% росувастатин, 6,9% плацебо) и миалгија (7,6% росувастатин, 6,6% плацебо).

Педијатриска популација

Во двојно слепа, рандомизирана, мултицентрична, плацебо контролирана, 12-неделна студија ($n=176$, 97 машки и 79 женски), проследена со 40-неделна ($n=173$, 96 машки и 77 женски), отворена росувастатин дозна титрациона фаза, пациенти на возраст од 10-17 години (Tanner stage II-V, женски најмалку 1 година пост-менарха) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија примале росувастатин 5, 10 или 20 mg или плацебо на ден во тек на 12 недели а потоа сите примале росувастатин во тек на 40 недели. На почетокот на студијата, 30% од пациентите биле на возраст од 10-13 години, а приближно 17%, 18%, 40% односно 25% со Tanner stage II, III, IV и V.



Вредностите на LDL-C биле намалени за 38.3%, 44.6% и 50% со росувастатин 5, 10, односно 20 mg, во споредба со 0.7% со плацебо.

На крајот од 40-неделниот отворен титрационен период, со дозите до максимум 20 mg еднаш на ден, кај 70 од 173 пациенти (40.5%) е постигнато намалување на вредностите на LDL-C помало од 2.8 mmol/l.

После 52 недели од третманот, не е регистриран ефект на растот, тежината, BMI или сексуалната матурација (види дел 4.4). Оваа студија (n=176) не е погодна за компарирање на ретките несакани дејства.

Росувастатин, исто така бил испитуван во 2-годишна отворена, студија со титрациско дозирање кај 198 деца со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 6 до 17 години (88 машки и 110 женски, Танер фаза <II-V). Почетната доза за сите пациенти била 5 mg росувастатин еднаш дневно. Кај пациентите на возраст од 6-9 години (n = 64), дозата може да се титрира до максимална доза од 10 mg еднаш дневно а кај пациентите на возраст од 10 до 17 години (n = 134) до максимална доза од 20 mg еднаш дневно.

После 24 месеци терапија со росувастатин, намалувањето на средната вредност на LS во проценти од основната вредност на LDL-C е - 43% (Основа: 236 mg / dl, Месец 24: 133 mg / dl). Средното отстапување LS во проценти од основните вредности на LDL-C за секоја старосна група, се -43% (Основа: 234 mg / dl, Месец 24: 124 mg / dL), -45% (Основа: 234 mg / dl, Месец 24: 124 mg / dL), и -35% (Основа: 241 mg / dl, Месец 24: 153 mg / dL) во период од 6 до <10, 10 до <14 и од 14 до <18 возрасни групи, соодветно.

Кај 5 mg, 10 mg, и 20 mg росувастатин исто така биле постигнати статистички значајни промени по средна вредност од основата за следните секундарни липиди и липопротеини со променливи: HDL-C, TC, non-HDL-C, LDL-C / HDL-C, TC / HDL -C, TG / HDL-C, non-HDL-C / HDL-C, ApoB, ApoB/ ApoA-1. Секоја од овие промени била во насока на подобрување на липидните одговори и се стекнати во период од повеќе од 2 години.

Не бил откриен ефект врз растот, тежината, BMI или сексуалното созревање после 24 месеци од третманот (види дел 4.4).

Росувастатин бил испитуван во рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана, мулти-центрична вкрстена студија со 20 mg еднаш на ден во однос на плацебо кај 14 деца и адолесценти (на возраст од 6 до 17 години) со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија. Студијата вклучува активна 4-неделна иницијална фаза за време на која пациентите биле на диета и биле третирани со росувастатин 10 mg, вкрстена фаза која се состои од 6-неделен период на третман со росувастатин 20 mg, проследена со 6-неделен период на третман со плацебо и 12-неделна фаза на одржување за време на која сите пациенти биле третирани со росувастатин 20 mg. Пациентите кои влегле во студијата додека биле на езетимиб или терапија со афереза го продолжиле третманот низ целата студија.

Статистички значајно (p=0,005) намалување на LDL-C (22.3%, 85.4 mg/dl или 2.2 mmol/l) било забележано после 6-неделен третман со росувастатин 20 mg.



во однос на плацебо. Статистички значајно намалување на Total-C (20.1%, $p=0.003$, неHDL-C (22.9%, $p=0.003$) и ApoB (17.1%, $p=0.024$) било забележано. Намалување било забележано и кај TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 после 6-неделен третман со росувастатин 20 mg во однос на плацебо. Намалувањето на LDL-C после 6 неделен третман со росувастатин 20 mg после кој следел 6-неделен третман со плацебо бил во тек на 12 недели континуирана терапија. Кај еден пациент имало понатамошно намалување на LDL-C (8.0%), Total-C (6.7%) и неHDL-C (7.4%) после 6-неделен третман со 40 mg после зголемување на дозата (up-titration).

За време на продолжен open-label третман кај 9 од овие пациенти со 20 mg росувастатин за време од 90 недели, намалувањето на LDL-C било одржувано во рамките од -12.1% до -21.3%.

Кај 7 евалуирани деца и адолесценти-пациенти (на возраст од 8 до 17 години) од отворената студија со форсирана титрација со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (видете погоре), процентот на намалување на LDL-C (21%), Total-C (19.2%) и неHDL-C (21.0%) од основата после 6 недели од третманот со росувастатин 20 mg бил конзистентен со процентот забележан во горе-наведената студија кај деца и адолесценти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги достави резултатите од студиите со росувастатин во сите подгрупи на педијатриска популација во третманот на хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, основно комбинација (мешано) дислипидемија и во превенција на кардиоваскуларни настани (види Дел 4.2 за информации за употреба кај деца).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Максималните плазма концентрации на росувастатин се постигнуваат за околу 5 часа по пероралната администрација. Апсолутната биорасположливост изнесува околу 20%.

Дистрибуција

Росувастатин екстензивно се превзема од црниот дроб кој е примарното место за синтеза на холестерол и клиренс на LDL-C. Волуменот на дистрибуција на росувастатин изнесува околу 134 L. Околу 90% од росувастатин се врзува за плазматските протеините, главно за албумин.

Метаболизам

Мал дел од росувастатинот се метаболизира (околу 10%). *In vitro* студиите за следење на метаболизмот со хумани хепатоцити укажуваат на тоа дека росувастатин е слаб супстрат за метаболизмот базиран на цитохром P450. CYP2C9 бил главниот вклучен изоензим, а 2C19, 3A4 и 2D6 биле инволвирани во помал степен. Главни метаболити се N-десметил и лактон. N-десметил метаболитот е околу 50% помалку активен од росувастатин, додека лактонската форма се смета дека е клинички неактивна. На росувастатин му отпаѓа повеќе од 90% од активноста на циркулирачкиот инхибитор на HMG-CoA редуктаза.



Екскреција

Приближно 90% од дозата на росувастатин се елиминира непроменета во фецесот (се состои од апсорбирана и неапсорбирана активна супстанција), а останатиот дел се елиминира преку урината. Приближно 5% се елиминира како непроменет во урината. Полуживотот на елиминација од плазмата изнесува околу 19 часа. Полуживотот на елиминација не се зголемува при повисоки дози. Геометрискиот просечен плазматски клиренс е околу 50 литри/час (коефициент на варијација 21,7%). Како што е случај и со другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, во хепаталното превземање на росувастатин е вклучен мембранскиот транспортер OATP-C. Овој транспортер е значаен за хепаталната елиминација на росувастатин.

Линеарност

Системската експозиција на росувастатин се зголемува пропорционално со дозата. Нема промени во фармакокинетските параметри по повеќекратни дневни дози.

Посебни популации:

Возраст и пол

Не е утврден клинички значаен ефект на возраста или полот врз фармакокинетиката на росувастатин кај возрасни.

Експозицијата кај деца и адолесценти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија е слична или пониска од онаа кај возрасни со дислипидемија (видете дел подолу "Педијатриска популација").

Раса

Фармакокинетските студии покажале околу 2 пати зголемување на просечните вредности на AUC и C_{max} кај лица со Азиско потекло (Јапонци, Кинези, Филипинци, Виетнамци и Корејци) во споредба со лица од белата раса; Кај Азиските-Индијци забележано е зголемување за околу 1,3 пати на просечните вредности на AUC и C_{max} . Фармакокинетските анализи не покажала клинички значајни разлики во фармако-кинетиките помеѓу белата и црната раса.

Ренална инсуфициенција

За време на студијата во која биле вклучени лица со различни степени на бубрежни оштетувања, утврдено е дека благите до умерени бубрежни нарушувања немаат влијание врз плазматските концентрации на росувастатин или на N-десметил метаболитот. Кај лицата со тешки оштетувања ($CrCl < 30$ ml/min), забележано е зголемување на концентрацијата во плазмата за 3 пати и зголемување на концентрацијата на N-десметил метаболитот за 9 пати во споредба со здравите доброволци. Steady-state плазматските концентрации на росувастатин кај лица на хемодијализа биле околу 50% поголеми во споредба со здравите доброволци.

Хепатална инсуфициенција

Во студијата во која биле вклучени лица со различни степени на хепатално оштетување, не биле најдени докази за зголемена концентрација на росувастатин кај лицата со Child-Pugh скор од 7 или понизок. Меѓутоа, кај две лица со Child-Pugh скор од 8 и 9 забележано е зголемување на системската



концентрација за барем 2 пати во споредба со лицата со пониски Child-Pugh вредности. Не постои искуство кај лица со Child-Pugh вредности над 9.

Генетски полиморфизам

Употребата на инхибитори на HMG-CoA редуктаза, вклучувајќи го и росувастатин, вклучува OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. Кај пациенти со SLCO1B1 (OATP1B1) и / или ABCG2 (BCRP) генетски полиморфизми постои ризик од зголемена експозиција на росувастатин. Индивидуалните полиморфизми на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се поврзани со поголема експозиција на росувастатин (AUC), во споредба со SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC генотипови. Оваа специфична генотипизација не е утврдена во клиничката пракса, но за пациентите за кои се знае дека ги имаат овие видови на полиморфизми, се препорачуваат пониски дози на Купет.

Педијатриска популација:

Две фармакокинетски студии со росувастатин (таблети) кај педијатриски пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија на возраст од 10-17 или 6-17 години (вкупно 214 пациенти), покажале дека експозицијата кај педијатриски пациенти се појавува со споредливи или пониски вредности од онаа кај возрасни пациенти. Експозицијата на росувастатин била испитувана во поглед на доза и време во текот на период од 2 години.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Предклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето земајќи ги во предвид конвенционалните студии за безбеден фармаколошки, генотоксичен и карциноген потенцијал. Не се спроведени специфични тестови за испитување на ефектите врз hERG. Несакани дејства кои не биле забележани за време на клиничките испитувања, но биле забележани кај животните при ниво на експозиција слично на нивото на клиничка експозиција биле следните: За време на студиите за испитување на токсичноста при повторени дози, кај глувците, стаорците и во помал степен со ефекти на мочниот меур кај кучињата, но не и кај мајмуните, биле забележани хистопатолошки промени на црниот дроб за кои се смета дека се резултат на фармаколошкото дејство на росувастатин. Исто така, при повисоки дози, кај мајмуните и кучињата забележана е тестикуларна токсичност. Репродуктивна токсичност е забележана кај стаорци, со намален број на новороденчиња, намалена тежина и преживување при дози токсични за мајката, каде системската експозиција била неколку пати поголема од терапевското експозиционо ниво.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата:

Анхидридна лактоза

Колоидна анхидридна силика

Микрокристална целулоза, силицифирана

Пченкарен скроб



Талк
Натриум стеарил фумарат

Филм обвивка:

Хипромелоза
Манитол Е 421
Макрогол 6000
Талк
Титаниум диоксид Е 171
Железо оксид, жолт Е 172
Железо оксид, црвен Е 172

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години од датумот на производство.
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

5 mg:
Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување, заштитен од влага.

10 mg, 20 mg, 40 mg филм-обложени таблети:
Да се чува во оригинално пакување, заштитен од влага.
Лекот се чува на места недостапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

5 mg:
Кутија со 30 филм-обложени таблети (3 ОРА-АI-PVC/AI блистери x 10).

10 mg, 20 mg, 40 mg филм-обложени таблети:
Кутија со 28 филм-обложени таблети (4 ОРА-АI-PVC/AI блистери x 7) и 30 филм-обложени таблети (3 ОРА-АI-PVC/AI блистери x 10).

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА/ ПАКУВАЊЕ

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр. 33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Купет 5 mg - 30 филм-обложени таблети:
Купет 10 mg - 28 филм-обложени таблети: 11-337/5
Купет 10 mg - 30 филм-обложени таблети: 11-6475/7
Купет 20 mg - 28 филм-обложени таблети: 11-338/2
Купет 20 mg - 30 филм-обложени таблети: 11-6476/2
Купет 40 mg - 28 филм-обложени таблети: 11-339/2



Купет 40 mg - 30 филм-обложени таблети:11-6477/2

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Септември 2018 година.

