

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rupilip 5 mg
filmom obložena tableta

Rupilip 10 mg
filmom obložena tableta

Rupilip 20 mg
filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rupilip 5 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 5 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcija).

Rupilip 10 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcija).

Rupilip 20 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 20 mg rosuvastatina (u obliku rosuvastatin-kalcija).

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Rupilip 5 mg filmom obložene tablete
Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete.

Rupilip 10 mg filmom obložene tablete
Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete s "RSV 10" otisnutim na jednoj strani.

Rupilip 20 mg filmom obložene tablete
Smeđe, okrugle, filmom obložene tablete s "RSV 20" otisnutim na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hiperholesterolemije

- Odrasli, adolescenti i djeca starosti 6 godina ili više sa primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa uključujući heterozigotnu porodičnu hiperholesterolemiju) ili miješana dislipidemija (tip IIb) kao dopuna dijeti kad je odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere (npr. vježbanje, smanjenje težine) neadekvatan.
- Odrasli, adolescenti i djeca starosti 6 godina ili više sa Homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom kao dopuna dijeti i drugim mjerama za smanjenje lipida (npr. LDL afereza) ili ako takve mjere nisu prikladne.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Prevenција velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata za koje je procijenjeno da imaju visok rizik za nastanak prvog kardiovaskularnog događaja (pogledati dio 5.1), kao dopunska mjera u korekciji drugih faktora rizika.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije započinjanja terapije bolesnika treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje holesterola koju treba nastaviti i tokom liječenja. Dozu treba prilagoditi individualno u skladu s ciljem terapije i odgovorom bolesnika, upotrebom važećih smjernica.

Rupilip se može primjenjivati u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane.

Liječenje hiperholesterolemije

Preporučena početna doza je 5 ili 10 mg oralno jedanput dnevno kod bolesnika koji prije nisu koristili statine kao i kod bolesnika koji su prešli s nekog drugog inhibitora HMG CoA reduktaze. Kod odabira početne doze treba uzeti u obzir nivo holesterola pojedinog bolesnika i budući kardiovaskularni rizik kao i potencijalni rizik od neželjenih reakcija (pogledati ispod). Podešavanje doze na naredni nivo može se izvršiti nakon 4 sedmice, ako je potrebno (pogledati dio 5.1). S obzirom na povećan broj prijava neželjenih reakcija kod uzimanja doze od 40 mg u poređenju s manjim dozama (pogledati dio 4.8), konačna titracija na maksimalnu dozu od 40 mg razmatra se samo kod bolesnika s ozbiljnom hiperholesterolemijom, kod kojih postoji visok kardiovaskularni rizik (naročito kod onih s porodičnom hiperholesterolemijom), koji ne ostvare cilj terapije uz 20 mg, i kod kojih će se izvoditi rutinsko praćenje (pogledati dio 4.4). Preporučuje se nadzor specijaliste kad se započinje davanje doze od 40 mg.

Prevenција kardiovaskularnog rizika

U ispitivanju smanjenja rizika kardiovaskularnih događaja korištena je doza od 20 mg dnevno (pogledati dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Odluku o primjeni ovog lijeka kod pedijatrijske populacije treba da donese lekar specijalista.

Djeca i adolescenti starosti od 6 do 17 godina (Tanner Stage <II-V)

Heterozigotna familijarna hiperholesterolemija

Djeca i adolescenti koji boluju od heterozigotne familijarne hiperholesterolemije upotrebljavaju uobičajenu početnu dozu od 5 mg.

- Kod djece starosti od 6 do 9 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom uobičajeni dozni raspon je 5 do 10 mg oralno jednom dnevno. Sigurnost i učinkovitost doza koje su veće od 10 mg nije ispitivana kod ove populacije pacijenata.
- Kod djece starosti od 10 do 17 godina sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom uobičajeni dozni raspon je 5 do 20 mg oralno jednom dnevno. Sigurnost i učinkovitost doza koje su veće od 20 mg nije ispitivana kod ove populacije pacijenata.

Titriranje doza se treba sprovesti na osnovu individualnog odgovora i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata, kao što se preporučuje u smjernicama za pedijatrijsko liječenje (pogledati dio 4.4). Djeca i adolescenti treba da se pridržavaju uobičajene dijetete za snižavanje holesterola prije početka liječenja sa rosuvastatinom. Takođe, uspostavljeni dijetetski režim se treba održavati i tokom liječenja sa rosuvastatinom.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Preporučena maksimalna doza kod djece starosti od 6 do 17 godina s homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom je 20 mg jedanput dnevno. Ovisno o dobi, težini i prethodnom uzimanju statina, preporučuje se početna doza od 5 do 10 mg jedanput dnevno. Titraciju do maksimalne doze od 20 mg jedanput dnevno treba provoditi u skladu sa individualnim odgovorom i podnošljivosti kod pedijatrijskih pacijenata, prema smjernicama za liječenje pedijatrijske populacije (pogledati dio 4.4). Prije početka liječenja rosuvastatinom, djeca i adolescenti trebaju biti podvrgnuti standardnoj dijeti za snižavanje

razine holesterola; ova dijeta se treba nastaviti i tokom liječenja rosuvastatinom. Iskustvo s drugim dozama, osim 20 mg, u ovoj je populaciji ograničeno.

Tablete od 40 mg nisu prikladne za primjenu kod pedijatrijskih pacijenata.

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i učinkovitost upotrebe rosuvastatina kod djece mlađe od 6 godina nije se ispitala. Zbog toga, ne preporučuje se upotreba Rupilipa kod djece mlađe od 6 godina.

Starija populacija pacijenata Preporučuje se početna doza od 5 mg kod bolesnika starijih od 70 godina (pogledati dio 4.4). Nije potrebno drugo prilagođavanje doze u odnosu na dob.

Doziranje kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom

Nije potrebno podešavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem funkcije bubrega. Preporučena početna doza je 5 mg kod bolesnika s umjerenim poremećajem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min). Doza od 40 mg je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Upotreba Rupilipa kod bolesnika s ozbiljnim (teškim) oštećenjem funkcije bubrega je kontraindicirana za sve doze (pogledati dio 4.3 i dio 5.2).

Doziranje kod bolesnika s poremećenom funkcijom jetre

Nije bilo povećanja sistemskog izlaganja rosuvastatinu kod osoba s Child-Pughovim indeksom od 7 ili manje. Međutim, primijećeno je povećano sistemsko izlaganje kod osoba s Child-Pughovim indeksom od 8 i 9 (pogledati dio 5.2). Kod ovih bolesnika treba razmotriti procjenu bubrežne funkcije (pogledati dio 4.4). Nema iskustava sa osobama koje imaju Child-Pughov indeks iznad 9. Rupilip je kontraindiciran kod bolesnika s aktivnim oboljenjem jetre (pogledati dio 4.3).

Rasa

Primijećeno je povećano sistemsko izlaganje kod osoba azijskog porijekla (pogledati dio 4.4 i dio 5.2). Preporučena početna doza je 5 mg za bolesnike azijskog porijekla. Doza od 40 mg je kontraindicirana kod tih bolesnika.

Genetski polimorfizam

Poznato je da određeni tipovi genetskog polimorfizma mogu da dovedu do povećane izloženosti rosuvastatinu (pogledati dio 5.2). Za pacijente za koje se zna da imaju određene tipove polimorfizma preporučuje se manja dnevna doza Rupilipa.

Doziranje kod bolesnika s predispozicijama za miopatiju

Preporučena početna doza je 5 mg kod bolesnika s predispozicijama za miopatiju (pogledati dio 4.4). Doza od 40 mg je kontraindicirana kod nekih od ovih bolesnika (pogledati dio 4.3).

Istovremena terapija

Rosuvastatin je supstrat za različite transportne proteine (npr OATP1B1 i BCRP). Rizik od miopatije (uključujući rhabdomiolizu) je povećan kada se Rupilip istovremeno primjenjuje sa određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju rosuvastatina u plazmi zbog interakcija sa ovim transportnim proteinima (npr ciklosporin i određeni inhibitori proteaza koji uključuju kombinacije ritonavira sa atazanavirom, lopinavirom i/ili tipranavirom) (pogledati dio 4.4 i 4.5). Kad god je moguće potrebno je razmotriti istovremenu primjenu drugih lijekova i ako je potrebno, razmotriti privremeni prekid liječenja sa Rupilipom. U situacijama gdje se ne može izbjeći istovremena primjena ovih lijekova sa Rupilipom, potrebno je pažljivo razmotriti korist i rizik od istovremenog liječenja, kao i prilagođavanja doze Rupilipa (pogledati dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Rupilip je kontraindiciran:

- kod bolesnika preosjetljivih na rosuvastatin ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka

- kod bolesnika s aktivnim oboljenjem jetre uključujući neobjašnjene, trajno povišene vrijednosti serumskih transaminaza i povišene vrijednosti bilo kojih serumskih transaminaza više od 3x veće od gornje granice normalnih vrijednosti
- kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min)
- kod bolesnika s miopatijom
- u bolesnika koji istodobno uzimaju kombinaciju sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5)
- kod bolesnika koji istovremeno primaju ciklosporin
- tokom trudnoće i dojenja i kod žena generativne dobi koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju.

Doza od 40 mg je kontraindicirana kod bolesnika s predispozicijama za miopatiju/rabdomiolizu. Ti faktori uključuju:

- umjerena insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min)
 - hipotiroidizam
 - nasljedni poremećaji mišićnog sistema u osobnoj ili porodičnoj anamnezi
 - ranija pojava mišićne toksičnosti nakon primjene nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
 - neumjereno konzumiranje alkohola
 - situacije u kojima može doći do povećanja plazmatskih nivoa
 - bolesnici azijskog porijekla
 - istovremena primjena fibrata.
- (pogledati dijelove 4.4, 4.5 i 5.2)

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Djelovanje na bubrege

Proteinurija, koja se otkriva dipstik testiranjem i uglavnom tubularnog porijekla, zapažena je kod bolesnika liječenih većim dozama rosuvastatina, naročito od 40 mg, gdje je u većini slučajeva bila prolazna ili intermitentna. Proteinurija se nije pokazala prediktivom akutnog ili progresivnog oboljenja bubrega (pogledati dio 4.8). Broj prijava ozbiljnih bubrežnih smetnji u upotrebi nakon prodaje veći je kod upotrebe doze od 40 mg. Treba razmotriti procjenu bubrežne funkcije tokom rutinskog praćenja bolesnika liječenih dozom od 40 mg.

Djelovanje na skeletne mišiće

Djelovanje na skeletni mišić, npr. mialgija, miopatija i rijetko, rabdomioliza, prijavljeni su kod bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina a naročito kod upotrebe doza > 20 mg. Vrlo rijetki slučajevi rabdomiolize prijavljeni su kod upotrebe ezetimiba u kombinaciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Farmakodinamička interakcija ne može se isključiti (pogledati dio 4.5) i treba biti oprezan kod njihove istovremene primjene.

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, broj javljanja rabdomiolize povezane s upotrebom rosuvastatina nakon prodaje veći je kod upotrebe doze od 40 mg.

U nekoliko slučajeva, za statine je prijavljeno da indukuju novu ili pogoršavaju već postojeću mijasteniju gravis ili okularnu mijasteniju (pogledati dio 4.8). Rupilip bi se trebao prekinuti sa upotrebom u slučajevima pogoršanja simptoma. Prijavljivani su recidivi kada se primjenjivao isti ili neki od ostalih statina.

Mjerenje kreatin kinaze

Kreatin kinaza (CK) ne treba se mjeriti nakon energičnog vježbanja ili u prisustvu prihvatljivog alternativnog uzroka povećanja CK koji mogu omesti tumačenje rezultata. Ako su nivoi CK značajno povišeni od polazne vrijednosti (>5xULN) treba izvršiti konfirmatorni test u roku od 5 - 7 dana. Ako ponovljeni test potvrdi polaznu vrijednost CK > 5xULN, liječenje se ne smije započeti.

Prije liječenja

Rupilip, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, mora se s oprezom propisivati bolesnicima s predispozicijama za miopatiju/rabdomiolizu. Takvi faktori uključuju sljedeće:

- insuficijencija bubrega
- hipotiroidizam
- nasljedni poremećaji mišićnog sistema u osobnoj ili porodičnoj anamnezi
- ranija pojava mišićne toksičnosti nakon primjene nekog drugog inhibitora HMG-CoA reduktaze ili fibrata
- neumjereno konzumiranje alkohola
- osobe starije od 70 godina
- situacije u kojima može doći do povećanja plazmatskih nivoa (pogledati dio 4.2, 4.5 i 5.2)
- istovremena primjena fibrata.

Kod takvih bolesnika rizik liječenja treba razmotriti u vezi s mogućom koristi i preporučuje se kliničko praćenje. Ako su nivoi CK znatno povišeni na polaznoj vrijednosti ($> 5x$ ULN) liječenje se ne smije započeti.

Tokom liječenja

Bolesnike treba zamoliti da odmah prijave neobjašnjiv bol, slabost ili grčeve u mišićima, naročito ako su praćeni slabošću ili groznicom. Kod tih bolesnika moraju se izmjeriti vrijednosti CK. Terapiju treba prekinuti ako su vrijednosti CK značajno povišene ($> 5x$ ULN) ili ako su muskularni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevne tegobe (čak i ako su vrijednosti CK $\leq 5x$ ULN). Ako simptomi nestanu i vrijednosti CK se normaliziraju, treba razmotriti ponovno uvođenje lijeka Rupilip ili alternativnog inhibitora HMG-CoA reduktaze u najmanjoj dozi uz pažljivo praćenje. Rutinsko praćenje vrijednosti CK u asimptomatičnih bolesnika nije neophodno. Postoje vrlo rijetki izvještaji o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) za vrijeme ili nakon liječenja sa statinima, uključujući rosuvastatin. INMN klinički karakteriše proksimalna mišićna slabost i povišen nivo kreatin kinaze u serumu, koji opstaje u serumu bez obzira na prekid liječenja sa statinima.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo dokaza povećanog uticaja na skeletne mišiće kod malog broja bolesnika kojima je davana doza rosuvastatina i drugog lijeka. Međutim, povećan broj javljanja miozitisa i miopatije zapažen je kod bolesnika koji su primali druge inhibitore HMG-CoA reduktaze zajedno s derivatima fibrične kiseline uključujući gemfibrozil, ciklosporin, nikotinsku kiselinu, azolne antifungale, inhibitore proteaze i makrolidne antibiotike. Gemfibrozil povećava rizik od miopatije kad se daje istovremeno s nekim inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Stoga, kombinacija lijeka Rupilip i gemfibrozila se ne preporučuje. Korist od dodatnih izmjena nivoa lipida kombiniranom upotrebom Rupilipa s fibratima ili niacinom treba se pažljivo odvagati u odnosu na potencijalne rizike takvih kombinacija. Doza od 40 mg je kontraindicirana uz istovremenu upotrebu fibrata (pogledati dio 4.5 i 4.8.)

Rupilip se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih je sistemska primjena fusidinske kiseline neophodna, liječenje statinima mora se prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali fusidinsku kiselinu u kombinaciji sa statinima (pogledati dio 4.5). Pacijente je neophodno savjetovati da se odmah obrate ljekaru ako se jave simptomi slabosti mišića, bolova u mišićima ili osjetljivosti mišića na dodir.

Liječenje statinima može se ponovno započeti sedam dana nakon posljednje doze fusidinske kiseline. U izuzetnim okolnostima, kada je potrebno produženo liječenje sistemskom fusidinskom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodovremenom primjenom lijeka Rupilip i fusidinske kiseline treba se razmotriti individualno i pod strogim ljekarskim nadzorom.

Rupilip se ne smije koristiti kod bolesnika s akutnim, ozbiljnim stanjem koje ukazuje na miopatiju ili je predispozicija za razvoj zatajenja bubrega kao posljedice rabdomiolize (npr. sepsa, hipotenzija, veći

hirurški zahvat, trauma, ozbiljni metabolički, endokrini i elektrolitni poremećaji; ili nekontrolirani epileptični napadaji).

Uticaj na jetru

Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, Rupilip se mora oprezno koristiti kod bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola i/ili imaju oboljenje jetre u anamnezi.

Preporučuje se da se provedu testovi funkcije jetre prije, kao i 3 mjeseca nakon početka liječenja. Rupilip se mora obustaviti ili doza smanjiti ako je nivo serumskih transaminaza više od 3 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti. Broj prijava ozbiljnih problema s jetrom (koji se uglavnom sastoje od povećanja vrijednosti transaminaza jetre) u upotrebi nakon prodaje veći je kod upotrebe doza od 40 mg.

Kod bolesnika sa sekundarnom hiperholesterolemijom izazvanom hipotiroidizmom ili nefrotičkim sindromom, osnovnu bolest treba izliječiti prije započinjanja liječenja sa lijekom Rupilip.

Rasa

Farmakokinetička ispitivanja pokazuju povećanje izloženosti lijeku kod pacijenata azijskog porijekla u odnosu na bjelačku populaciju (pogledati dio 4.2. 4.3 i 5.2).

Inhibitori proteaze

Povećana sistemska izloženost rosuvastatinu uočena je kod ispitanika koji su istovremeno primali rosuvastatin i razne inhibitore proteaze u kombinaciji sa ritonavinom. Potrebno je razmotriti koristi snižavanja lipida primjenom Rupilipa kod HIV pozitivnih bolesnika koji primaju inhibitore proteaze i mogućnost povećanih koncentracija rosuvastatina u plazmi prilikom započinjanja i povećavanja doze Rupilipa kod bolesnika liječenih inhibitorima proteaze. Istovremena upotreba s nekim inhibitorima proteaze se ne preporučuje osim ukoliko se ne izvrši prilagođavanje doze Rupilipa (pogledati dio 4.2 i 4.5).

Intolerancija na laktozu

Rupilip sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, manjkom laktaze ili slabom apsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća tokom liječenja nekim statinima, posebno kod dugotrajnog liječenja (pogledati dio 4.8). Simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg stanja (umor, gubitak težine, povišena tjelesna temperatura). Ako kod bolesnika postoji sumnja u razvoj intersticijske bolesti pluća, liječenje statinom mora se prekinuti.

Diabetes Mellitus

Postoje dokazi koji ukazuju da lijekovi iz klase statina podižu nivo glukoze u krvi, a kod pojedinih bolesnika s visokim rizikom za nastanak dijabetesa u budućnosti, mogu stvoriti nivo hiperglikemije koju treba liječiti kao dijabetes. Ovaj rizik je međutim prevladan smanjenjem vaskularnog rizika sa statinima i stoga ne smije biti razlog za prekidanje liječenja statinima. Pacijente s rizikom (vrijednosti glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) mora se nadzirati klinički i biohemijski, u skladu sa nacionalnim smjernicama.

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

Pedijatrijska populacija

Praćenje linearnog rasta (visine), tjelesne mase, indeksa tjelesne mase (BMI) i sekundarnih oznaka spolne zrelosti po Tanner klasifikaciji kod pedijatrijskih bolesnika u dobi 6-17 godina koji uzimaju rosuvastatin ograničeno je na razdoblje od dvije godine. Nakon 2 godine liječenja rosuvastatinom u

toku ispitivanja nije bio zabilježen učinak na rast, tjelesnu masu, BMI ili spolni razvoj (pogledati dio 5.1).

Tokom kliničkog ispitivanja u kojem su djeca i adolescenti primali rosuvastatin 52 sedmice, povišene vrijednosti kreatin kinaze više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti i mišićni simptomi nakon vježbanja ili povećane fizičke aktivnosti bili su zabilježeni češće nego u ispitivanjima kod odraslih (pogledati dio 4.8).

4.5 Interakcija sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Učinak istovremene primjene lijekova na rosuvastatin

Inhibitori transportnih proteina: Rosuvastatin je supstrat za određene transportne proteine uključujući transporter preuzimanja u jetri OATP1B1 i efluksni transporter BCRP. Istovremena primjena Rupilipa sa lijekovima koji su inhibitori ovih transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije rosuvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije (pogledati dio 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1.).

Ciklosporin: Tokom istovremenog liječenja rosuvastatinom i ciklosporinom, AUC vrijednosti rosuvastatina bile su u prosjeku 7 puta veće od onih primijećenih kod zdravih dobrovoljaca (pogledati Tabelu 1). Rosuvastatin je kontraindikovano kod pacijenata koji istovremeno dobijaju ciklosporin (pogledati dio 4.3).

Istovremena primjena nije utjecala na plazmatske koncentracije ciklosporina.

Inhibitori proteaze: Mada je tačan mehanizam interakcije nepoznat, istovremena upotreba inhibitora proteaze može snažno povećati izloženost rosuvastatinu (pogledati Tabelu 1). U jednom farmakokinetičkom ispitivanju, istovremena primjena 10 mg rosuvastatina i lijeka kombinacije dva inhibitora proteaze (300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) kod zdravih dobrovoljaca bila je povezana s približno trostrukim, odnosno sedmorstrukim povećanjem AUC i C_{max} rosuvastatina. Stoga, istovremena upotreba kombinacije rosuvastatina i nekih inhibitora proteaza može se razmotriti nakon pažljivog razmatranja prilagođavanja doze Rupilipa na osnovu očekivanog povećanja izloženosti rosuvastatinu (pogledati dio 4.2, 4.4 i 4.5, Tabela 1).

Gemfibrozil i drugi lijekovi za snižavanje lipida: Istovremena upotreba rosuvastatina i gemfibrozila rezultirala je dvostrukim povećanjem vrijednosti C_{max} i AUC rosuvastatina (pogledati dio 4.4). Na osnovi podataka iz specifičnih ispitivanja interakcija, ne očekuje se farmakokinetički relevantna interakcija s fenofibratom, međutim može doći do farmakodinamičke interakcije. Gemfibrozil, fenofibrat, drugi fibrati i doze niacina (nikotinske kiseline) koje smanjuju lipide (> ili jednake 1g dnevno) povećavaju rizik od miopatije kad se daju istovremeno s inhibitorima HMG-CoA reduktaze, vjerovatno zato što oni mogu proizvesti miopatiju kad se daju kao monoterapija. Doza od 40 mg je kontraindicirana sa istovremenom upotrebom fibrata (pogledati dio 4.3 i dio 4.4). Ovi bolesnici također trebaju početi s dozom od 5 mg.

Ezetimib: Istovremena upotreba 10 mg rosuvastatina i 10 mg ezetimiba pokazala je 1.2 puta povećanje AUC-a rosuvastatina kod osoba sa hiperholesterolemijom (Tabela 1). Međutim, farmakodinamička interakcija, u smislu neželjenih dejstava, između Rupilipa i ezetimiba ne može se isključiti (pogledati dio 4.4).

Antacidi: Simultano davanje rosuvastatina sa suspenzijom antacida koji sadrži aluminij i magnezij hidroksid rezultiralo je smanjenjem plazmatske koncentracije rosuvastatina od oko 50%. Ovaj efekt bio je ublažen kad je antacid davan 2 sata nakon rosuvastatina. Klinička relevantnost ove interakcije nije ispitivana.

Eritromicin: Istovremena upotreba rosuvastatina i eritromicina rezultirala je 20% smanjenjem AUC i 30% smanjenjem C_{max} rosuvastatina. Ova interakcija može biti izazvana povećanjem motiliteta crijeva izazvanim eritromicinom.

Enzimi citohroma P450: Rezultati in vitro i in vivo ispitivanja pokazuju da rosuvastatin nije ni inhibitor ni induktor izoenzima citohroma P450. Pored toga, rosuvastatin je slab supstrat za te izoenzime. Zbog toga, ne očekuju se interakcije koje potiču od metabolizma lijekova koji je posredovan citohromom P450. Nisu primijećene klinički značajne interakcije između rosuvastatina i flukonazola (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ili ketokonazola (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcije koje zahtijevaju prilagođavanje doze rosuvastatina (takođe pogledati Tabelu 1): kada je neophodno da se istovremeno primjenjuje Rupilip sa ostalim medicinskim proizvodima za koje je poznato da povećavaju izloženost rosuvastatinu, doza Rupilipa bi se trebala prilagoditi. Potrebo je liječenje započeti sa 5 mg Rupilipa jednom dnevno ako je očekivano povećanje izloženosti (AUC) prosječno 2 ili više puta. Maksimalnu dnevnu dozu Rupilipa treba prilagoditi tako da očekivana izloženost ne bi trebala da prelazi 40 mg rosuvastatina dnevno kada se uzima bez djelovanja sa drugim lijekovima, npr 20 mg doze Rupilipa sa gemfibrozilom (1.9 puta povećanje) i 10 mg doze Rupilipa u kombinaciji sa ritonavir/atazanavir (3.1 puta povećanje).

Tabela 1. Učinak istovremene primjene lijekova na izloženost rosuvastatinu (AUC, prema smanjenju magnitude) iz objavljenih kliničkih ispitivanja		
Uzajamni dozni režim lijeka	Dozni režim rosuvastatina	Promjene u AUC-u rosuvastatina
Ciklosporin 75 mg dva puta dnevno do 200 mg dva puta dnevno, 6 mjeseci	10 mg, jednom dnevno, 10 dana	7.1 puta ↑
Regorafenib 160 mg, jednom dnevno, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	3,8 puta ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednom dnevno, 8 dana	10 mg pojedinačna doza	3.1 puta ↑
Velpatasvir 100 mg, jednom dnevno	10 mg pojedinačna doza	2,7 puta ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg, jednom dnevno/dasabuvir 400 mg, dva puta dnevno, 14 dana	5 mg pojedinačna doza	2,6 puta ↑
Grazoprevir 200mg/elbasvir 50 mg, jednom dnevno, 11 dana	10 mg pojedinačna doza	2,3 puta ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg, jednom dnevno, 7 dana	5 mg jednom dnevno, 7 dana	2,2 puta ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 17 dana	20 mg jednom dnevno, 7 dana	2.1↑
Klopidogrel 300 mg početna doza, sa povećanjem od 75 mg na svakih 24 sata	20 mg, pojedinačna doza	2 puta↑
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg pojedinačna doza	1.9 puta↑
Eltrombopag 75 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.6 puta↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, 7 dana	1.5 puta↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 11 dana	10 mg, pojedinačna doza	1.4 puta↑
Dronedaron 400 mg dva puta dnevno	Nije dostupno	1.4 puta↑

Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 5 dana	10 mg pojedinačna doza	**1.4 puta↑
Ezetimib 10 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg, jednom dnevno, 14 dana	**1.2 puta↑
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 8 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 dana	40 mg, 7 dana	↔
Silamarin 140 mg, tri puta dnevno, 5 dana	10 mg, pojedinačna doza	↔
Fenofibrat 67 mg, tri puta dnevno, 7 dana	10 mg, 7 dana	↔
Rifampin 450 mg jednom dnevno, 7 dana	20 mg, pojedinačna doza	↔
Ketokonazol 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	80 mg pojedinačna doza	↔
Flukonazol 200 mg jednom dnevno, 11 dana	80 mg pojedinačna doza	↔
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	80 mg pojedinačna doza	20 %↓
Baikalin 50 mg tri puta dnevno, 14 dana	20 mg, pojedinačna doza	47 %↓
*Podaci koji su dati kao promjena određenog broja puta predstavljaju omjer između istovremene primjene više lijekova i samog rosuvastatina. Podaci koji su dati kao % promjena predstavljaju % relativne razlike u odnosu na sam rosuvastatin. Povećanje je definisano kao ↑, smanjenje kao ↓ i stanje bez promjena kao ↔. **nekoliko različitih studija ispitivanja se provelo sa različitim doziranjem rosuvastatina, tabela pokazuje najznačajnije omjere.		

Učinak rosuvastatina na istovremenu primjenu drugih lijekova

Antagonisti vitamina K: Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, počinjanje liječenja ili titracija doze postupnim povećavanjem lijeka Rupilip kod bolesnika koji se istovremeno liječe antagonistima vitamina K (npr. varfarin ili neki drugi kumarinski antikoagulant) može rezultirati povećanjem Međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Prekid ili postepeno smanjivanje doze lijeka Rupilip može rezultirati smanjenjem INR. U takvim situacijama, poželjno je odgovarajuće praćenje INR-a.

Oralna kontracepcija/hormonska zamjenska terapija (HRT): Istovremena upotreba rosuvastatina i oralnog kontraceptiva rezultirala je povećanjem AUC etinil estradiola i norgestrela od 26%, odnosno 34%. Ove povećane plazmatske vrijednosti treba razmotriti kod odabira doza oralnih kontraceptiva. Nisu dostupni farmakokinetički podaci o osobama koje istovremeno uzimaju rosuvastatin i HRT i stoga se sličan efekt ne može isključiti. Međutim, žene u kliničkim ispitivanjima su veoma mnogo koristile ovu kombinaciju i dobro su je podnijele.

Ostali lijekovi

Digoksin: Na osnovi podataka iz specifičnih ispitivanja interakcije ne očekuje se klinički relevantna interakcija s digoksinom.

Fusidinska kiselina: Istovremena primjena sistemske fusidinske kiseline sa statinima može povećati riziku nastanka mijopatije, uključujući rabdomiolizu. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) još je nepoznat. Kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju lijekova prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom).

Ako je liječenje sistemskom fusidinskom kiselinom neophodno, liječenje lijekom Rupilip mora se prekinuti tokom cijelog trajanja liječenja fusidinskom kiselinom. Također pogledati dio 4.4.

Pedijatrijska populacija: ispitivanja interakcija su se provodila samo kod odraslih osoba. Učinak interakcija kod pedijatrijske populacije pacijenata nije poznat.

4.6 Trudnoća i dojenje

Rupilip je kontraindiciran tokom trudnoće i dojenja.

Žene u generativnoj dobi trebaju koristiti odgovarajuću kontracepciju.

S obzirom da su kolesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola neophodni za razvoj fetusa, potencijalni rizik zbog inhibicije HMG-CoA reduktaze veći je od prednosti liječenja tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama daju ograničen broj dokaza reproduktivne toksičnosti (pogledati dio 5.3). Ako bolesnica zatrudni tokom upotrebe ovog lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti.

Rosuvastatin se izlučuje u mlijeko ženki pacova. Nije poznato da li se izlučuje u humano mlijeko (pogledati dio 4.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Ispitivanja u cilju utvrđivanja uticaja lijeka Rupilip na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama nisu provedena. Međutim, na osnovi njegovih farmakodinamičkih osobina, nije vjerovatno da će Rupilip umanjiti ovu sposobnost. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da tokom liječenja može doći do vrtoglavice.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva na rosuvastatin općenito su blaga i prolazna. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima manje od 4% bolesnika liječenih rosuvastatinom su povučeni iz ispitivanja zbog neželjenih dejstava.

Tabelarni pregled neželjenih dejstava

Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja i širokog iskustva nakon stavljanja lijeka u promet sigurnosni profil rosuvastatina prikazan je u narednoj tabeli. Neželjena dejstva navedena u nastavku prema organskom sistemu i učestalosti.

Ocjena neželjenih dejstava zasnovana je na sljedećim podacima o učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), vrlo rijetko ($< 1/10,000$) i nepoznato (ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka).

Tabela 2.

Organski sistem	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>			Trombocitopenija		
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>			Reakcije preosjetljivosti uključujući angioedem		
<i>Poremećaji endokrinog sistema</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>					Depresija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Glavobolja, Vrtoglavica			Polineuropatija Gubitak pamćenja	Periferna neuropatija, Poremećaji sna

					(uključujući nesanicu i noćne more) Mijastenija gravis
<i>Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma</i>					Kašalj Dispneja
<i>Poremećaji gastrointestinalnog sistema</i>	Zatvor, Mučnina, Bol u stomaku		Pankreatitis		Proljev
<i>Poremećaji hepatobilijarnog sistema</i>			Povećane transaminaze jetre	Žutica Hepatitis	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Svrab Osip Urtikarija			Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Poremećaji mišićnog, koštanog i vezivnog tkiva</i>	Mialgija		Miopatija (uključujući miozitis), rabdomioliza. Sindrom sličan lupusu, Ruptura mišića	Artralgija	Poremećaji tetiva, ponekad komplikovani sa rupturama Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog trakta</i>				Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke</i>				Ginekomastija	
<i>Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene</i>	Astenija				Edem
¹ Učestalost će ovisiti o prisustvu ili odsustvu faktora rizika (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L, indeks tjelesne mase >30 kg/m ² , povišeni trigliceridi, ranija hipertenzija).					

Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, incidenca neželjenih dejstava na lijek uglavnom ovisi o jačini doze.

Utjecaj na bubrege: Proteinurija, otkrivena dipstik testiranjem i uglavnom tubularnog porijekla, primijećena je kod bolesnika liječenih rosuvastatinom. Promjene urinskog proteina od vrijednosti nula ili trag do ++ ili više primijećene su kod <1% bolesnika za vrijeme liječenja dozama od 10 i 20 mg, i u približno 3% bolesnika liječenih dozom od 40 mg. Manje povećanje u promjeni vrijednosti sa nula ili trag do + primijećeno je kod doza od 20 mg. U većini slučajeva, proteinurija se smanjuje ili spontano nestaje u nastavku terapije. Pregled podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon prodaje do danas nije utvrdio uzročnu povezanost između proteinurije i akutne ili progresivne bubrežne bolesti.

Hematurija je primijećena kod bolesnika liječenih rosuvastatinom i klinički podaci pokazuju mali broj javljanja.

Utjecaj na skeletne mišiće: Efekti na skeletne mišiće, npr. mijalgija, miopatija (uključujući miozitis) i, rijetko, rabdomioliza sa ili bez akutnog zatajenja bubrega, prijavljeni su kod bolesnika liječenih svim dozama rosuvastatina a naročito kod upotrebe doza > 20 mg.

Povećanje nivoa CK vezano za dozu primijećeno je kod bolesnika koji uzimaju rosuvastatin; većina slučajeva bili su blagi, asimptomatični i prolazni. Ako se vrijednosti CK povise (> 5x ULN), liječenje se mora prekinuti (pogledati dio 4.4).

Utjecaj na jetru: Kao i kod drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, primijećeno je povećanje transaminaza vezano za dozu kod malog broja bolesnika koji uzimaju rosuvastatin; većina slučajeva bili su blagi, asimptomatični i prolazni.

Sljedeća neželjena dejstva prijavljena su za neke statine:

- spolna disfunkcija
- pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebno kod dugoročnog liječenja (pogledati dio 4.4).

Broj prijava rabdomiolize, ozbiljnih bubrežnih problema i ozbiljnih problema s jetrom (koji se sastoje uglavnom od povećanih vrijednosti hepatičkih transaminaza) veći je pri upotrebi doze od 40 mg.

Pedijatrijska populacija

Tokom kliničkog ispitivanja u kojem su djeca i adolescenti primali rosuvastatin 52 sedmice povišene vrijednosti kreatin kinaze više od 10 puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti i mišićni simptomi nakon vježbanja ili povećane fizičke aktivnosti bili su zabilježeni češće nego u ispitivanjima kod odraslih (pogledati dio 4.4). Prema ostalim indikatorima, sigurnosni profil rosuvastatina kod djece i adolescenata sličan je onome u odraslih.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/ rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnje na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/ rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu pronaći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Ne postoji poseban način liječenja u slučaju predoziranja. U slučaju predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i suportivnim mjerama po potrebi. Treba pratiti funkcije jetre i nivoa CK. Hemodijaliza vjerovatno neće biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamske karakteristike

Farmakoterapijska grupa: inhibitori HMG-CoA reduktaze

ATC: C10AA07

Mehanizam djelovanja

Rosuvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, ograničavajućeg enzima koji katalizira pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A u mevalonat, prekursor za kolesterol. Primarno mjesto djelovanja rosuvastatina je jetra, ciljni organ za snižavanje kolesterola.

Rosuvastatin povećava broj hepatičkih LDL receptora na površini ćelije, povećavajući unos i katabolizam LDL-a i inhibira hepatičku sintezu VLDL-a, time smanjujući ukupan broj VLDL i LDL čestica.

Farmakodinamski efekti

Rosuvastatin smanjuje povišeni LDL-holesterol, ukupan kolesterol i trigliceride i povećava HDL-holesterol. Također smanjuje ApoB, ne-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i povećava ApoA-I (pogledati Tabelu 1). Rosuvastatin isto tako snižava LDL-C/HDL-C, ukupan C/HDL-C i omjere ne-HDL-C/HDL-C i ApoB/ApoA-I.

Tabela 3. Odgovor ovisan o dozi u bolesnika s primarnom hiperholesterolemijom (tip IIa i IIb) (prilagođena srednja procentualna promjena od polazne vrijednosti)

Doza	N	LDL-C	UkupniC	HDL-C	TG	ne-HDL-C	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 efekt dobija se u roku od 1 sedmice nakon početka liječenja i 90% maksimalnog odgovora postiže se za 2 sedmice. Maksimalan odgovor obično se postiže do 4. sedmice i nakon toga se održava.

Klinička efikasnost i sigurnost

Rosuvastatin je djelotvoran kod odraslih s hiperholesterolemijom, sa ili bez hipertrigliceridemije, bez obzira na rasu, spol ili dob i kod posebnih grupa kao što su dijabetičari ili bolesnici s porodičnom hiperholesterolemijom.

Iz zbirnih podataka faze III, pokazalo se da je rosuvastatin djelotvoran u liječenju većine bolesnika s hiperholesterolemijom tipa IIa i IIb (srednja polazna vrijednost LDL-C oko 4,8 mmol/l) prema priznatim vodećim ciljevima Evropskog društva za aterosklerozu (EAS; 1998); oko 80% bolesnika liječenih dozom od 10 mg postiglo je ciljeve EAS za nivoe LDL-C (<3 mmol/l).

U jednom velikom ispitivanju, 435 bolesnika s heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom primali su Rosuvastatin od 20 mg do 80 mg u određivanju titracije jačine. Sve doze pokazale su korisno djelovanje na parametre lipida i liječenje do utvrđenih ciljeva. Nakon titracije do dnevne doze od 40 mg (12 sedmica liječenja), LDL-C smanjen je za 53%. 33% bolesnika postiglo je EAS smjernice za nivoe LDL-C (<3 mmol/l).

U titraciji jačine, u ispitivanju otvorenog tipa, 42 bolesnika s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom (uključujući 8 pedijatrijskih pacijenata) ocjenjivana su u odnosu na njihov odgovor na rosuvastatin 20 - 40 mg. U čitavoj grupi, srednje smanjenje LDL-C bilo je 22%.

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, pokazalo se da rosuvastatin ima dodatnu efikasnost u snižavanju triglicerida kad se koristi u kombinaciji s fenofibratom i u povećavanju nivoa HDL-C kad se koristi u kombinaciji s niacinom (pogledati dio 4.4).

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebo-kontroliranom kliničkom ispitivanju (METEOR), 984 bolesnika u dobi od 45 do 70 godina i s niskim rizikom od koronarne srčane bolesti (definiranim kao Framinghamov rizik <10% tokom 10 godina), sa srednjim LDL-C od 4,0 mmol/l (154.5 mg/dL), ali s potkliničkom aterosklerozom (otkrivenom testiranjem debljine intime medije karotidnih arterija) metodom slučajnog odabira stavljani su na 40 mg rosuvastatin jednom dnevno ili placebo tokom 2 godine. Rosuvastatin je znatno usporio stopu napredovanja maksimalne CIMT za 12 mjesta karotidne arterije u poređenju s placeboom za -0,0145 mm godišnje [95% interval pouzdanosti -0,0196, -0,0093; $p < 0,0001$]. Promjena od polazne vrijednosti bila je -0,0014 mm godišnje (-0.12% godišnje (neznatno)) za rosuvastatin u poređenju s napredovanjem od +0,0131 mm godišnje (1,12% godišnje ($p < 0,0001$)) za placebo. Još uvijek nije pokazana direktna korelacija između smanjenja CIMT i smanjenja rizika od kardiovaskularnih problema. Grupa proučavana u studiji METEOR je niskorizična u odnosu na koronarnu srčanu bolest i ne predstavlja ciljnu grupu za rosuvastatin 40 mg. Dozu od 40 mg treba propisivati samo pacijentima s ozbiljnom hiperholesterolemijom koji su u visokom kardiovaskularnom riziku (vidi dio 4.2).

U kliničkom ispitivanju JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), utvrđivani su učinci rosuvastatina na pojavu velikih kardiovaskularnih događaja povezanih sa aterosklerozom na 17 802 osoba, muškaraca starijih od 50 godina i žena starijih od 60 godina.

Učesnici ispitivanja su randomizirani u dvije skupine: jedna je primala placebo ($n = 8901$), a druga rosuvastatin u dozi 20 mg jednom dnevno ($n = 8901$) i bili su praćeni u prosječnom trajanju od 2 godine.

U grupi koja je primala rosuvastatin, nivo LDL holesterola je bio snižen za 45% ($p < 0.001$) u poređenju sa grupom na placebo.

U naknadnoj analizi visokorizične podgrupe učesnika sa osnovnim rizikom prema Framinghamskom sistemu za procjenu kardiovaskularnog rizika $> 20\%$ (1558 ispitanika) zapaženo je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0.028$) u grupi koja je primala rosuvastatin u odnosu na grupu koja je primala placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 bolesničkih godina iznosilo je 8.8. Ukupna smrtnost bila je nepromijenjena u ovoj grupi visokog rizika ($p = 0.193$). U naknadnoj analizi visokorizične podgrupe učesnika (ukupno 9302 ispitanika) s početnim rizikom prema SCORE sistemu procjene kardiovaskularnog rizika $\geq 5\%$ (ekstrapolirano da bi se uključili učesnici stariji od 65 godina) primijećeno je značajno smanjenje kombiniranog krajnjeg cilja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, moždani udar i infarkt miokarda ($p = 0.0003$) kod terapije rosuvastatinom u odnosu na placebo. Apsolutno smanjenje stope rizika za nastanak događaja iskazano na 1000 "bolesničkih godina" iznosilo je 5.1. Ukupna smrtnost je bila nepromijenjena u ovoj visokorizičnoj grupi ($p = 0.076$).

U studiji JUPITER 6.6% bolesnika u rosuvastatin grupi i 6.2% bolesnika u placebo grupi je prekinulo liječenje zbog neželjenih događaja. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije su: mijalgija (0.3% rosuvastatin grupa, 0.2% placebo grupa), abdominalna bol (0.03% rosuvastatin grupa, 0.02% placebo grupa) i osip (0.02% rosuvastatin grupa, 0.03% placebo grupa). Najčešći neželjeni događaji sa stopom pojavljivanja većom ili jednakom placebo bili su: infekcije urinarnog trakta (8.7% rosuvastatin grupa, 8.6% placebo grupa), nazofaringitis (7.6% rosuvastatin grupa, 7.2% placebo grupa), bol u leđima (7.6% rosuvastatin grupa, 6.9% placebo grupa) i mijalgija (7.6% rosuvastatin grupa, 6.6% placebo grupa).

Pedijatrijska populacija

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, multicentričnom, placebo-kontroliranom 12-sedmičnom kliničkom ispitivanju ($n = 176$, 97 muškaraca i 79 žena) nakon kojeg je slijedilo 40-sedmično ($n = 173$, 96 muškaraca i 77 žena) otvoreno dizajnirano sa faznim titriranjem doze rosuvastatina, pacijenti starosti 10-17 godina (Tanner stadij II-V, djevojčice kod kojih je prošlo najmanje godina dana od prvog ciklusa) sa heterozigotnom familijarnom hiperkolesterolemijom uzimali su rosuvastatin 5, 10 ili 20 mg ili placebo svaki dan tokom 12 sedmica, a nakon toga su svi uzimali rosuvastatin jednom dnevno u

trajanju od 40 sedmica. Na početku ispitivanja, približno 30% bolesnika je bilo u uzrastu između 10 i 13 godina i približno 17% ih je bilo u Tanner stadiju II, 18% u Tanner stadiju III, 40% u Tanner stadiju IV i 25% u Tanner stadiju V.

LDL kolesterol je bio snižen za 38.3% uzimanjem 5 mg rosuvastatina, 44.6% uzimanjem 10 mg rosuvastatina i 50.0% uzimanjem 20 mg rosuvastatina u poređenju sa 0.7% kod placeba.

Na kraju 40-sedmičnog, otvoreno dizajniranog ispitivanja do titracije do ciljnih vrijednosti, s doziranjem do maksimalno 20 mg jednom dnevno, 70 od 173 bolesnika (40.5%) je postiglo ciljnu vrijednost LDL kolesterola koja je niža od 2.8 mmol/L.

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

Rosuvastatin se takođe ispitivao u 2-godišnjem, otvoreno dizajniranom ispitivanju do titracije do cilja kod 198 djece sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom starosti od 6 do 17 godina (88 dječaka i 110 djevojčica, Taner stadij <II-IV). Početna doza za sve pacijente je bila 5 mg jednom dnevno. Pacijenti starosti od 6 do 9 godina (n=64) mogli su da se titiraju do maksimalne doze od 10 mg jednom dnevno i pacijenti starosti od 10 do 17 godina (n=134) do maksimalne doze od 20 mg jednom dnevno.

Nakon 24 mjeseca liječenja sa rosuvastatinom, procentualno smanjenje prosječnog LS od početnih vrijednosti za LDL-C je bilo 43% (početne vrijednosti 236 mg/dl, nakon 24 mjeseca: 133 mg/dl). Za svaku starosnu grupu, procentualno smanjenje prosječnog LS od početnih vrijednosti za LDL-C je bilo -43% (početne vrijednosti 234 mg/dl, nakon 24 mjeseca: 124 mg/dl), -45% (početne vrijednosti 234 mg/dl, nakon 24 mjeseca: 124 mg/dl) i -35% (početne vrijednosti 241 mg/dl, nakon 24 mjeseca: 153 mg/dl) u starosnim grupama od 6 do 10 godina, od 10 do 14 godina i od 14 do 18 godina.

Rosuvastatin od 5 mg, 10 mg i 20 mg takođe je postigao statistički značajno prosječne promjene od početnih vrijednosti za sljedeće navedene lipide i lipoproteine: s: 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. Ove promjene su bile iste u svakom poboljšanju lipidnog odgovora i održale su se tokom 2 godine.

Nije bilo uticaja na rast, tjelesnu težinu, BMI ili polno sazrijevanje nakon 24 mjeseca liječenja (pogledati dio 4.4).

Rosuvastatin je ispitivan u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom, ispitivanju ukrštenog dizajna (engl. cross-over) u dozi od 20 mg jedanput dnevno u u poređenju s placebom, kod 14 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom. Ispitivanje je uključivalo aktivnu uvodnu dijetalnu fazu u trajanju od 4 sedmice, tokom koje su pacijenti liječeni rosuvastatinom u dozi od 10 mg, ukrštenu fazu koja se sastojala od 6-sedmičnog perioda liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, kojem je prethodio ili kojeg je slijedio 6-sedmični period liječenja placebom, te fazu održavanja u trajanju od 12 sedmica tokom koje su svi pacijenti liječeni rosuvastatinom u dozi od 20 mg. Pacijenti koji su pri uključivanju u ispitivanje bili liječeni ezetimibom ili bili na aferezi, nastavili su to liječenje tokom cijelog ispitivanja. Statistički značajna ($p=0,005$) redukcija nivoa LDL kolesterola (22,3%, 85,4 mg/dl ili 2,2 mmol/l) uočena je nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u poređenju s placebom. Uočene su statistički značajne redukcije ukupnog kolesterola (20,1%, $p=0,003$), ne-HDL kolesterola (22,9%, $p=0,003$), i ApoB-a (17,1%, $p=0,024$). Također su uočene redukcije TG-a, LDL kolesterola/HDL kolesterola, ukupnog kolesterola/HDL kolesterola, ne-HDL kolesterola/HDL kolesterola, te ApoB/ApoA-1 nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u poređenju s placebom. Redukcija LDL kolesterola nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, koji je slijedio nakon 6 sedmica liječenja placebom, održana je i tokom 12 sedmica kontinuiranog liječenja.

Jedan pacijent je nakon 6 sedmica liječenja sa 40 mg nakon dodatnog titriranja imao dodatno smanjenje LDL holesterola (8%), ukupnog holesterola (6,7%) i ne-HDL holesterola (7,4%). Tokom produženog otvorenog liječenja kod 9 pacijenata sa 20 mg rosuvastatina tokom 90 sedmica, smanjenje LDL holesterola održavalo se u rasponu od -12,1% do -23,3%.

Kod sedmero pacijenata dječije i adolescentske dobi prikladnih za procjenu (u dobi od 8 do 17 godina) s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju po ubrzanom planu titriranja doze, procenat redukcije LDL holesterola (21,0%), ukupnog holesterola (19,2%) i ne-HDL holesterola (21,0%) nakon 6 sedmica liječenja rosuvastatinom u dozi od 20 mg, u odnosu na početnu vrijednost, bio je konzistentan s onim uočenim u gore spomenutom ispitivanju kod djece i adolescenata s homozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom.

Evropska agencija za lijekove se odrekla obaveze za podnošenje rezultata ispitivanja sa rosuvastatinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod liječenja homozigotne familijarne hiperholesterolemije, primarne mješovite dislipidemije i u prevenciji kardiovaskularnih događaja (pogledati dio 4.2 - obavijesti o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2 Farmakokinetiske karakteristike

Apsorpcija: Maksimalne plazmatske koncentracije rosuvastatina postižu se za oko 5 sati nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je oko 20%.

Distribucija: Rosuvastatin opsežno preuzima jetra koja je primarno mjesto sinteze holesterola i klirensa LDL-C. Zapremina distribucije rosuvastatina je oko 134 L. Oko 90% rosuvastatina se veže za protein plazme, uglavnom za albumin.

Metabolizam: Rosuvastatin prolazi kroz ograničeni metabolizam (oko 10%). Ispitivanja metabolizma *in vitro* koja su koristila ljudske hepatocyte ukazuju da je rosuvastatin slab supstrat za metabolizam na bazi citohroma P450. CYP2C9 je bio glavni uključeni izoenzim, dok su 2C19, 3A4 i 2D6 učestvovali u manjoj mjeri.

Glavni otkriveni metaboliti su N-desmetil i laktonski metaboliti. N-desmetil metabolit je oko 50% manje aktivan od rosuvastatina dok se laktonski oblik smatra klinički neaktivnim. Rosuvastatin obuhvaća više od 90% aktivnosti cirkulirajućeg inhibitora HMG-CoA reduktaze.

Izlučivanje: Oko 90% doze rosuvastatina izlučuje se nepromijenjeno u feces (sastavljeno od apsorbirane i neapsorbirane aktivne supstance) a preostali dio se izlučuje u urin. Oko 5% se izlučuje nepromijenjeno u urin. Plazmatski poluživot eliminacije je oko 19 sati. Poluživot eliminacije ne povećava se pri većim dozama. Geometrijski srednji plazmatski klirens je oko 50 litara na sat (koeficijent varijacije 21,7%). Kao i sa drugim inhibitorima HMG-CoA reduktaze, hepatski unos rosuvastatina uključuje membranski transporter OATP-C. Ovaj transporter je važan za hepatsku eliminaciju rosuvastatina.

Linearnost: Sistemsko izlaganje rosuvastatina povećava se srazmjerno dozi. Nema promjena farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih dnevnih doza.

Posebne grupe:

Dob i spol: Nije bilo klinički relevantnog učinka dobi ili spola na farmakokinetiku rosuvastatina kod odraslih. Izloženost rosuvastatinu djece i adolescenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom čini se da je slična ili manja nego izloženost koja se javlja kod odraslih pacijenata sa dislipidemijom (pogledati dalje u tekstu „Pedijatrijska populacija“).

Rasa: Farmakokinetička ispitivanja pokazuju približno dvostruko povećanje srednjih vrijednosti AUC i C_{max} kod bolesnika azijskog porijekla (Japanci, Kinezi, Filipinci, Vijetnamci i Koreanci) u poređenju s bijelcima; osobe azijsko-indijskog porijekla pokazuju približno 1,3 puta veće povećanje

srednjih vrijednosti AUC i C_{max} . Farmakokinetička analiza grupe nije pokazala nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetici između bijelaca i crnaca.

Bubrežna insuficijencija: U jednom ispitivanju na osobama s različitim stepenima oštećenja bubrežne funkcije, blago do umjereno bubrežno oboljenje nije imalo utjecaja na plazmatsku koncentraciju rosuvastatina ili N-desmetil metabolita. Osobe s ozbiljnim oštećenjem (CrCl <30 ml/min) imale su trostruko povećanje plazmatske koncentracije i deveterostruko povećanje koncentracije N-desmetil metabolita u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Ravnotežne koncentracije rosuvastatina u plazmi kod bolesnika koji su pacijenti hemodijalize bile su oko 50% veće u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Insuficijencija jetre: U jednom ispitivanju s osobama s različitim stepenima oštećenja funkcije jetre nije bilo dokaza povećane izloženosti rosuvastatinu u osoba s Child-Pughovim indeksom od 7 ili manje. Međutim, dvije osobe s Child-Pughovim indeksom od 8 i 9 pokazale su povećanje sistemske izloženosti najmanje dva puta veću od one u osoba s nižim Child-Pughovim indeksom. Nema iskustava s osobama s Child-Pughovim indeksom iznad 9.

Genetski polimorfizam: razlaganje inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući i rosuvastatin, uključuje OATP1B1 i BCRP transportne proteine. Kod pacijenata sa SLCO1B1 (OATP1B1) i/ili ABCG2 (BCRP) genetskog polimorfizma postoji povećan rizik od izloženosti rosuvastatinu. Individualni polimorfizam SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA su udruženi sa većom izloženosti rosuvastatinu (AUC) u poređenju sa SLCO1B1 c.521TT ili ABCG2 c.421CC genotipovima. Ovo specifično genotipiziranje nije ustanovljeno u kliničkoj praksi, ali za pacijente za koje je poznato da posjeduju ovu vrstu polimorfizma, preporučuje se niža dnevna doza Rupilipa.

Pedijatrijska populacija: dva farmakokinetička ispitivanja sa rosuvastatinom (primjenjivan u obliku tableta) kod pedijatrijskih pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom od 10 do 17 ili 6 do 17 godina (ukupno 214 pacijenata) pokazala su da je izloženost kod pedijatrijskih pacijenata uporediva ili niža od one kod odrasle populacije. Izloženost rosuvastatinu je bila predvidljiva s obzirom na doze i vremenski period od 2 godine.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka

Pretklinički podaci ne otkrivaju nikakvu posebnu opasnost po ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakologije sigurnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. Specifični testovi za učinke na hERG se nisu procjenjivali. Neželjene reakcije se nisu uočile u kliničkim ispitivanjima, ali uočeno je kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkoj izloženosti sljedeće: u ispitivanju toksičnosti ponavljanih doza histopatološke promjene u jetri zbog farmakološkog djelovanja rosuvastatina su uočene kod miševa, pacova i u manjoj mjeri sa učinkom na žučnu kesicu kod pasa, ali ne i kod majmuna. Takođe, testikularna toksičnost je uočena kod majmuna i pasa u višim dozama. Reproductivna toksičnost je bila uočena kod pacova, sa smanjenom veličinom okota i težinom i preživljavanjem mladunčadi sa maternalnim toksičnim dozama, gdje je sistemska izloženost lijeku bila nekoliko puta iznad terapijskog nivoa izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj tablete:

Bezvodna laktoza

Koloidni bezvodni silika-gel

Silicificirana mikrokristalna celuloza

Kukuruzni škrob

Talk

Natrijev stearil fumarat

Ovojnica tablete:

Hipromeloza
Manitol
Makrogol 6000
Titanijev dioksid E 171
Željezov oksid, žuti E 172
Željezov oksid, crveni E 172
Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok upotrebe

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Rupilip 5mg filmom obložena tableta:

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju da bi se lijek zaštitio od vlage.

Rupilip 10mg filmom obložena tableta:

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju da bi se lijek zaštitio od vlage.

Rupilip 20mg filmom obložena tableta:

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju da bi se lijek zaštitio od vlage.

6.5 Sadržaj i način pakovanja

OPA_AI-PVC/AI blisteri sa 30 filmom obloženih tableta (2blistera sa po 15 tableta)

6.6 Posebne mjere za odlaganje i rukovanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. POSJEDNIK ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.

Trimlini 2D, 9220 Lendava, Slovenija

Lek S.A. ul. Podlipie 1695-010 Strykow, Poljska

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rupilip 5mg filmom obložena tableta, 30 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.:04-07.3-2-5324/20 ;
datum reg.: 03.06.2021.

Rupilip 10mg filmom obložena tableta, 30 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-5325/20;
datum reg.: 03.06.2021.

Rupilip 20mg filmom obložena tableta, 30 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-5326/20;
datum reg.: 03.06.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.12.2024.