

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розувистат 10 mg филмирани таблетки  
Rosuvistat 10 mg film-coated tablets

Розувистат 20 mg филмирани таблетки  
Rosuvistat 20 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ  
НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ  
Кратка характеристика на продукта и прилагането  
Код. Рос. № 20210162/63  
Издание № BG/МК/МР-56866-2  
24. 11. 2021

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg: Всяка таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*), еквивалентни на 10,417 mg розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 90,433 mg лактоза.

20 mg: Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*), еквивалентни на 20,834 mg розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 180,866 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Rosuvistat 10 mg: розови, продълговати, изпъкнали филмирани таблетки.

Rosuvistat 20 mg: розови, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца на или над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип Ia включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като добавка към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) не е задоволителен.

Възрастни, юноши и деца на или над 6-годишна възраст с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като добавка към диетата, както и с друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

Превенция на сърдечно-съдови събития

Предотвратяване на големи сърдечно-съдови събития при пациенти, оценени с висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към коригирането на други рискови фактори.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета, която да понижава нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Дозировката се определя от индивидуалните терапевтични цели, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестерола.



Розувастатин може да се приема по всяко време на деня, със или без храна.

#### Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на хидрокси-метил-глутарил-коензим А (HMG CoA) редуктазата. Изборът на началната доза от медикамента зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани реакции към лечението (вж. по-долу). При необходимост дозата може да се коригира, като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1). В сравнение с по-ниските дози и предвид повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), последно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не достигат желаното ниво на холестерол при лечение с 20 mg и при които ще се прави рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

#### Превенция на сърдечно-съдови събития

В проучването за понижаване на риска от сърдечно-съдови събития е използвана доза от 20 mg (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

#### Деца и юноши на възраст 6 до 17 години (стадий < II-V по Танер)

##### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 5 mg дневно.

- При деца на възраст 6 до 9 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайният дозов диапазон е 5-10 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 10 mg, не са проучвани при тази популация.
- При деца и юноши на възраст 10 до 17 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайният дозов диапазон е 5-20 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 20 mg, не са проучвани при тази популация.

Титрирането трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както се препоръчва в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да се подложат на стандартна холестероло-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

##### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца и юноши на възраст 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно. Има ограничен опит с дози, различни от 20 mg при тази популация.

Таблетката от 40 mg не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

#### Деца по-малки от 6 години

Безопасността и ефикасността на употребата при деца по малки от 6 години не са проучвани. Следователно, розувастатин не се препоръчва за употреба при деца по-малки от 6 години.



#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Препоръчаната първоначална доза при пациенти над 70-годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4). Друго коригиране на дозировката в зависимост от възрастта не е необходимо.

#### Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчаната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на розувастатин е противопоказана за всички дозови режими (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### Дозиране при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh  $\leq 7$ . Въпреки това, повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на медикамента (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчаната първоначална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

#### Генетичен полиморфизъм

Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията (AUC) на розувастатин, в сравнение с SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521CC или c.421AA, се препоръчва максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

#### Дозиране при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

При пациенти с предразполагащи фактори за развитието на миопатия препоръчаната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4).

При някои от тези пациенти е противопоказано приложението на доза от 40 mg (вж. точка 4.3).

#### Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради взаимодействие с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и, ако е необходимо, да се има предвид временно прекъсване на терапията с розувастатин. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на розувастатин трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).



### 4.3 Противопоказания

Розувастатин е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към розувастатин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансминази и всяко покачване на серумните трансминази три пъти над горната граница на нормата;
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин;
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- Умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min).
- Хипотиреоидизъм.
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания.
- Анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг медикамент от групата на инхибиторите на хидрокси-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата или с фибрат.
- Злоупотреба с алкохол.
- Състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на медикамента.
- Лица от азиатската раса.
- Едновременна употреба с фибрати.  
(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### *Бъбреци*

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Не е доказано протеинурията да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреди при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти, обичайно лекувани с 40 mg.

#### *Скелетна мускулатура*

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване.

Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

#### *Измерване на креатинкиназата*

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или други причинители на увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (> 5 пъти горната допустима граница),



тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5–7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.

#### *Преди лечението*

Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- установена мускулна токсичност към други инхибитори на HMG-CoA редуктазата или фибрати;
- злоупотреба с алкохол;
- пациенти на възраст над 70 години;
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременна употреба на фибрати.

При подобни пациенти трябва да се предвиди отношението риск/полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти горната граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

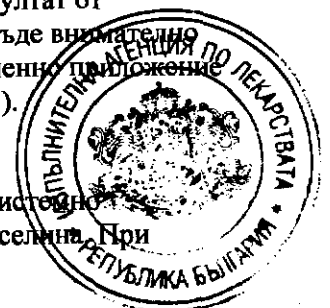
#### *По време на лечението*

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти горната допустима граница) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти горната допустима граница). Ако симптомите отзвучат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM), която клинично се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа по време на лечението или след спиране на статините, включително розувастатин. Може да е необходимо допълнително невромускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имunosупресиращи лекарства.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано, обаче, при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с циклоспорин, производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин и фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати, лечението с дози от 40 mg е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Розувастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При



пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение е значимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина за системно приложение, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на розувастатин и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

Розувастатин не трябва да се употребява при пациенти с остри сериозни състояния, предполагащи миопатия, или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб. Препоръчително е да се направят изследвания на черния дроб преди, и 3 месеца след започване на лечението. Розувастатин трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреди (заклучващи се главно в увеличени чернодробни трансминази) при постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с розувастатин.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при пациентите от азиатската раса е налице по-висока експозиция в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори, в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. таблица 1 и точки 4.2 и 4.5).

#### Непоносимост към лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да бъде преустановена.



### Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на редовната грижа, провеждана при диабет. Този риск, обаче се надделява от редуцията на васкуларния риск със статини и, следователно, не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства.

В проучването JUPITER, съобщената обща честота на захарен диабет е 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

### Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесната маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични пациенти на възраст 6 до 17 години, приемащи розувастатин, е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

В клинично проучване на деца и юноши, приемащи розувастатин за 52 седмици, повишаване на СК > 10xULN и мускулните симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често, в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### *Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин*

#### Инхибитори на транспортерните протеини

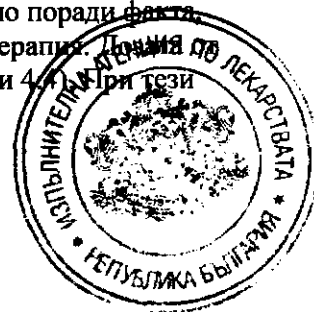
Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. таблица 1 и точки 4.2, 4.4 и 4.5).

#### Циклоспорин

При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци, на които е приложена същата доза (вж. таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

#### Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C<sub>max</sub> и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (в дози ≥ 1 g на ден) ниацин (никотинова киселина), повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.





### Езетимиб

Едновременното използване на 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб, не води до промени в AUC и на двата продукта, когато се прилагат при здрави доброволци. Има 1,2 пъти повишение на AUC на розувастатин, когато 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб са приложени при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има за резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

### Протеазни инхибитори

Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. таблица 1). Например, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително трикратно нарастване на AUC на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори, може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на розувастатин, на база очакваното повишение на експозицията на розувастатин (таблица 1 и точки 4.2, 4.4 и 4.5).

### Антиациди

Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50 %. Този ефект отслабва, когато антиацидите се дават 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

### Еритромицин

Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на  $AUC_{(0-t)}$  и 30% намаление на  $C_{max}$  на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приема на еритромицин.

### Ензими от системата на цитохром P450

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия, резултат от цитохром P450-медиацията между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4), или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Едновременният прием на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и розувастатин води до 28 % увеличение на AUC на розувастатин. Това малко увеличение не е клинично значимо. По тази причина, лекарствени взаимодействия в следствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450, не се очакват.

### Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1)

Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се коригират. На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Започва се с доза на розувастатин от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши тази на 40 mg дневна доза розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация ритонавир/атазанавир (1,2 пъти повишение).



**Таблица 1. Ефект на едновременно прилаган лекарствен продукт върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания**

Дозов режим на взаимодействиващото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7 пъти
Омбитасвир 25 mg / паритапревир 150 mg / ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромболаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	
Силимарин 140 mg три пъти на ден, 5 дни	10 mg, единична доза	



Фенофибрат 67 mg три пъти на ден, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓

\*Данните, посочени като x пъти промяна, представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика, отнесен на самостоятелното приложение на розувастатин. Повишаването е представено като „↑“, без промяна като „↔“, понижението като „↓“. \*\*Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение.

#### *Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти*

##### Антагонисти на витамин К

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

##### Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия

Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви, е довел до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормоно-заместваща терапия. Ето защо, взаимодействието, описано по-горе, не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

##### Други лекарствени продукти

**Дигоксин:** Въз основа на данните от специфични проучвания за изследване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

**Фузидова киселина:** Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременна употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.



Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е наложителна, лечението с розувастатин трябва да бъде прекъснато по време на периода на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействията в педиатричната популация не е известна.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Холестеролът и други продукти на холестероловия биосинтез са важни за развитието на плода. Ето защо, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям, в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Розувастатин се отделя в млякото на пълхове. Няма установени данни за отделяне в млякото при хората (вж. точка 4.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за установяване на влиянието на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства, не се очаква розувастатин да повлияе неблагоприятно тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че приемането на лекарството може да предизвика световъртеж.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на данни от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит, следната таблица представя профила на розувастатин по отношение на нежелани лекарствени реакции. Нежеланите реакции, изброени по-долу са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК).

Честотата на нежеланите реакции е съобразена със следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).



**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции, базирани на данни от клинични проучвания и постмаркетингов опит**

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет I				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване			Полиневропатия, Загуба на памет	Периферна невропатия, Нарушения на съня, (включително инсомния и кошмари)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, Диспнея
Стомашино-чревни нарушения	Констипация, Гадене, Абдоминална болка		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни и нарушения			Повишени чернодробни трансминази	Жълтеница, Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус, Обрив, Уртикария			Синдром на Stevens-Johnson
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит), Рабдомиолиза, Лупус-подобен синдром, Руптура на мускул	Артралгия	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от руптура, Имуно-медиирана некролизираща миопатия



<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				Хематурия	
<i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>				Гинекомастия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Астения				Едем
<sup>1</sup> Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесна маса $> 30$ kg/m <sup>2</sup> , повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).					

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от дозата на лекарството.

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е с предимно тубулен произход.

В определени моменти от лечението при  $< 1\%$  от пациентите, лекувани с 10 mg и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение, в посока от отрицателен резултат или следи към +, е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или отзвучава спонтанно в процеса на лечението, и не е доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и постмаркетинговите проучвания, до сега не е установена причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, въздействия върху скелетната мускулатура като неусложнена миалгия, миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза, са установени при пациенти лекувани с розувастатин – във всички терапевтични дози, особено в дози над 20 mg.

Увеличение на нивото на СК, вследствие на увеличение на дозата, е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; множеството от случаите са леки, преходни и асимптоматични. Ако нивото на СК се повиши ( $> 5$  пъти горната граница на нормата), лечението трябва временно да се преустанови (вж. точка 4.4).

#### Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансаминазите, свързано с дозировката, е наблюдавано при малък брой пациенти на розувастатин, по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.



Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

- Сексуална дисфункция.
- Изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни чернодробни увреди (основно - увеличени чернодробни трансминази) е по-висока при дозировка от 40 mg.

#### Педиатрична популация

Повишаване на креатинкиназата > 10 пъти над нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване на деца и юноши, в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). По отношение на профила на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши, в сравнение с възрастните.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция до: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. При предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA07

#### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органът, в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на липопротеини с много ниска плътност (VLDL). По този начин розувастатин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

#### Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL холестерола. Той също така понижава аполипопротеин В (АpoB), не-високоплътния холестерол поHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава аполипопротеин А (АpoA-I) (вж. таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, C/HDL-C и не HDL-C/HDL-C и съотношенията АpoB/АpoA-I.



**Таблица 3. Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)**

Доза	N	LDL-C	Общ-С	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

Терапевтичният отговор към лечението с розувастатин се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефективен при възрастни хора, страдащи от хиперхолестеролемия, със или без хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст, и при специални групи като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

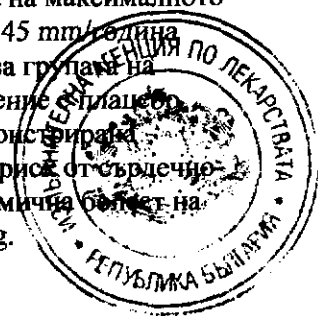
Обобщените данни от фаза III на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациентите с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l), според определените от Европейската общност по атеросклероза (EAS; 1998). Около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, са достигнали желаните стойности на LDL-C (< 3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение), LDL-C намалява с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (< 3 mmol/l).

В едно отворено проучване, с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти, розувастатин показва адитивна ефективност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и увеличение на нивото на HDL-C в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В едно мултицентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск < 10 % за 10 г.) и със среден LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness, CIMT), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забавя прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо  $-0,0145$  mm/година (95% CI  $-0,0196, -0,0093$ ;  $p < 0,0001$ ). Промяната спрямо изходните стойности за групата на розувастатин е  $-0,0014$  mm/година ( $-12\%$ /година (несигнификантно)), в сравнение с плацебо групата с прогресия от  $+0,0131$  mm/година ( $1,12$ /година ( $p < 0,0001$ )). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на нивата на CIMT и понижения риск от сърдечно-съдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg.





Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия, с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

Проучването JUPITER (the Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) изследва ефекта на розувастатин (розувастатин калций) върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже ( $\geq 50$  години) и жени ( $\geq 60$  години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо ( $n=8901$ ) или розувастатин 20 mg веднъж дневно ( $n=8901$ ) и са проследени за среден период от 2 години.

Концентрациите на LDL-холестрола са понижени с 45% ( $p<0,001$ ) в групата на розувастатин в сравнение с плацебо групата.

При *post-hoc* анализ на високо-рискова група от лица с базичен риск по *Framingham*  $> 20\%$  (1 558 лица), има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ( $p=0,028$ ) при лечение с розувастатин, спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1 000 пациенто-години е 8,8. Тоталната смъртност беше непроменена в тази високорискова група ( $p=0,193$ ). При *post-hoc* анализ на високорискова подгрупа от лица (9 302 лица общо), с изходна оценка на риска  $\geq 5\%$  (екстраполиран да включи лица над 65 години), има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ( $p=0,0003$ ) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията е 5,1 за 1 000 пациенто-години. Тоталната смъртност е непроменена в тази високо-рискова група ( $p=0,076$ ).

В проучването JUPITER, 6,6% от лицата с розувастатин и 6,2% от лицата с плацебо прекратили приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития с ниво по-голямо и равно на плацебо са инфекции на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болка в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

В едно двойносляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване ( $n=176$ , 97 от мъжки пол и 79 от женски пол), последвано от 40-седмична, открита фаза с титриране на дозата на розувастатин ( $n=173$ , 96 от мъжки пол и 77 от женски пол), пациенти на възраст 10 до 17 години (стадий II-V по Танер, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, получават розувастатин 5 mg, 10 mg или 20 mg или плацебо дневно за 12 седмици, а след това всички получават розувастатин дневно за 40 седмици. В началото на проучването приблизително 30% от пациентите са 10 до 13 годишни и приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са съответно в стадий II, III, IV и V по Танер.

LDL-холестеролът се понижава 38,3%, 44,6% и 50,0% от розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg, съответно, в сравнение с 0,7% за плацебо.

В края на 40-седмичната открита фаза с титриране до прицелна стойност, с дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали прицелната стойност за LDL-холестерол от по-малко от 2,8 mmol/l.

След 52 седмици на изследваното лечение не е установен никакъв ефект върху растежа, телното, BMI или половото съзряване (вж. точка 4.4). Това проучване ( $n=176$ ) не е предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.



Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито клинично проучване, с титриране на дозата до желаната доза, при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа на възраст 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер < II-V). Началната доза при всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациентите на възраст 6 до 9 години (n=64) дозата може да се титрира до максимална доза 10 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст 10 до 17 години (n=134) до максимална доза 20 mg веднъж дневно.

След 24 месеца на лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е 43% (изходно ниво: 234 mg/dl, месец 24: 124 mg/dl), -45% (изходно ниво: 234 mg/dl, на месец 24: 124 mg/dl), и -35% (изходно ниво: 241 mg/dl, месец 24: 153 mg/dl) във възрастовите групи 6 до < 10, 10 до < 14 и 14 до < 18, съответно.

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg достигат също статистически значими средни промени спрямо изходно ниво за следните вторични показатели на липидите и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е в посока на подобрен липиден отговор и се поддържа в продължение на 2 години.

Не се установява ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване след 24 месеца на лечение (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Проучването включва активна 4-седмична встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически сигнификантно ( $p=0.005$ ) и клинично значимо намаление на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL или 2,2 mmol/L) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Статистически значими намаления в общия холестерол (20,1%,  $p=0.003$ ), неHDL-C (22,9%,  $p=0,003$ ) и ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ), са наблюдавани след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Понижаване също се наблюдава на триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо, при деца и юноши. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6 седмици на лечение с плацебо, се запазва в рамките на 12-седмично непрекъснато лечение при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), ОбщC (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено проучване, при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин не повече от 90 седмици, намаляването на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -17,3%.

При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа от отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе), процентното понижаване на LDL-C (21,0 %), общ C (19,2 % ) и неHDL-C (21,0 %) от изходното



ниво, след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, е в съответствие с тези, наблюдавани в посоченото по-горе проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с розувастатин при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първично комбинирана (смесена) дислипидемия и за профилактика на сърдечно-съдовите събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Максимални плазмени нива се достигат 5 часа след перорално приемане. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

### Разпределение

Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

### Биотрансформация

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450 обусловения метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-десметил и лактон. N-десметил е около 50 % по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуктазата.

### Елиминиране

Приблизително 90% от розувастатин се елиминира като непроменено лекарство с фекалиите (абсорбирано и неабсорбирано лекарствено вещество), като останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коэффициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на редуктазата чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

### Специфични популации

#### Възраст и пол

Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти с дислипидемия (вж. „Педиатрична популация” по-долу).



## Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и  $C_{max}$ , отколкото при индивиди от кавказката раса. При индийци е налице повишаване на AUC и  $C_{max}$  1,3 пъти. Не е известно какво е значението на факторите на околната среда и на генетичните фактори за появата на тези разлики. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

## Бъбречна недостатъчност

В едно проучване на лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-десметил метаболит. Лица с тежко увреждане, обаче, (креатининов клирънс < 30 ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация, в сравнение със здрави доброволци и девет пъти по-висока концентрация на метаболита N-десметил. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50 % по-високи в сравнение със здрави доброволци.

## Чернодробна недостатъчност

В едно проучване на лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с резултат по Child-Pugh 7 или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (резултат по Child-Pugh 8 и 9) системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с лица с по-нисък резултат по Child-Pugh. Няма данни за пациенти с резултат по Child-Pugh над 9.

## Генетичен полиморфизъм

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, е свързана с транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) има риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA е свързан с приблизително 1,7 пъти по-висока експозиция (AUC) на розувастатин или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не е установено в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза на розувастатин.

## Педиатрична популация

Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10 до 17 или 6 до 17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2 годишен период.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора, въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните са следните: в изпитвания за токсичност след едно многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-висок степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените големина на телата.



преживяемост на малките, се наблюдава при матернотоксични дози на системна експозиция, няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза безводна  
Микрокристална целулоза  
Кросповидон  
Коповидон  
Талк  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Натриев стеарил фумарат

#### Филмово покритие на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Хипромелоза  
Титанов диоксид  
Триацетин  
Червен железен оксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковки от 30 филмирани таблетки в PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC в алуминиеви блистери.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Софарма АД,  
ул. Илиенско шосе 16,



1220 София,  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег.№:10 mg – 20210162

Рег.№:20 mg – 20210163

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15.06.2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2021 г.

