

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗАРАНТА 5 mg филмирани таблетки  
ЗАРАНТА 10 mg филмирани таблетки  
ЗАРАНТА 20 mg филмирани таблетки

ZARANTA 5 mg film-coated tablets  
ZARANTA 10 mg film-coated tablets  
ZARANTA 20 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100155/56/57
Разрешение №	63042-4, 14-07-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций (*as rosuvastatin calcium*)

### Помощни вещества с известно действие:

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 43,5 mg лактоза монохидрат.

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 87,0 mg лактоза монохидрат.

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Всяка филмирана таблетка съдържа 174,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Заранта 5 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С33.  
Диаметър: приблизително 5,5 mm, дебелина: 2,7 - 3,3 mm.

Заранта 10 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С34.  
Диаметър: приблизително 7,0 mm, дебелина: 3,3 - 4,2 mm.

Заранта 20 mg филмирани таблетки:  
Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки. От едната страна има вдлъбнато релефно изображение С35.  
Диаметър: приблизително 9 mm, дебелина: 4,2 - 4,9 mm.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### *Лечение на хиперхолестеролемия*

Възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години с първична хиперхолестеролемия (тип IIa, с изключение на 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 и към друго липидопонижаващо лечение (напр. LDL афереза) или когато това лечение не е подходящо.

#### *Превенция на кардиоваскуларни събития*

Превенция на значими сърдечно-съдови събития при пациенти, при които се очаква висок риск при първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1), като допълнение към корекция на други рискови фактори.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението.

#### Дозировка

Изборът на дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели и отговора на пациента, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

#### *Лечение на хиперхолестеролемия*

Препоръчваната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на начална доза зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани лекарствени реакции. При необходимост дозата може да се коригира като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици (вж. точка 5.1).

Предвид повишената честота на докладване 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 проучване за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития използваната доза е 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

#### *Педиатрична популация*

Употребата от деца трябва да се извършва само под наблюдението на специалист.

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

#### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия



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

- При деца на възраст 6 до 9 години с фамилна хиперхолестеролемия препоръчителният 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 фамилна хиперхолестеролемия препоръчителният 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 от 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната доза е 20 mg веднъж дневно.

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно в зависимост от възрастта, телесното тегло и предишна употреба на статини.

Титрирането до максимална доза от 20 mg веднъж дневно при педиатрични пациенти трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост, както е според препоръките за лечение при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). Децата и възрастните трябва да бъдат на стандартна диета за понижаване на холестерола преди започване на лечението с розувастатин, като тази диета трябва да се продължи по време на лечението.

Има ограничен опит с дози, различни от 20 mg, при тази популация.

#### Деца по-малки от 6 години

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

#### Старческа възраст

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

#### Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция. При пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция препоръчаната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс <60 mL/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция. При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция употребата на Заранта е противопоказана за всички дозировки (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh равна на 7 или по-ниска. 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 и оценка на чернодробната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Заранта е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### Раса

При пациенти от азиатска раса се наблюдава повишена системна експозиция на лекарството (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза при пациенти с азиатско потекло е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на доза от 40 mg.

#### Генетичен полиморфизъм



Известни са специфични видове генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишаване експозицията на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациентите, за които е известно, че имат такива специфични видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

#### *Предразполагащи фактори към миопатия*

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия препоръчваната 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 едновременно със Заранта. 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).

#### Начин на приложение

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

### **4.3 Противопоказания**

Заранта е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумни трансаминази три пъти над горната референтна граница.
- при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 mL/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно софосбувир/велпатасвир/вокслапревир (вж. точка 4.5)
- 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 увреждане на бъбречната функция (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 редуктазата или с фибрат
- злоупотреба с алкохол
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на лекарството
- лица от азиатската раса
- съпътстващо лечение с фибрати.





(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

##### Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Заранта трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Заранта, лечението с Заранта не трябва никога да се подновява при този пациент.

##### Бъбреци

При пациенти, лекувани с по-високи дози Заранта, 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. Няма данни дали протеинурията предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на докладване на оценените като сериозни бъбречни нежелани събития по време на постмаркетингова употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. По време на рутинното проследяване на пациенти, обичайно третирани с 40 mg, трябва да се прави и оценка на бъбречната функция.

##### Скелетна мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и, по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими със Заранта, особено при дози над 20 mg. Много рядко случаи на рабдомиолиза са съобщавани при употреба на ezetimibe в комбинация с инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5.) и е необходимо внимание при комбинираното им прилагане.

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на рабдомиолиза, свързана със Заранта по време на постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg.

##### Невромускулни ефекти

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират de novo или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Заранта трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

##### Изследване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се определя след физическо натоварване или при наличието на друга правдоподобна причина за увеличение на СК, което може да затрудни интерпретацията на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено на изходно ниво (> 5 пъти над горната референтна граница), повторно определяне трябва да бъде направено в рамките на 5-7 дни. Ако се потвърди изходно ниво на СК >5 пъти над горната референтна граница, лечението не трябва да започва.

##### Преди лечението

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

- увреждане на бъбречната функция
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване



- анамнеза за прояви на 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 повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2.)
- съпътстващо приложение на фибрати.

При тези пациенти, рискът от лечението трябва да се съобрази с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (>5 пъти над горната референтна граница) лечението не трябва да започва.

#### По време на лечението

Трябва да се иска от пациентите незабавно да съобщават за появата на необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се изследва нивото на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (>5 пъти над горната референтна граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт по време на обичайната активност (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти над горната референтна граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за възобновяване на лечението със Заранта или с алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, прилаган в най-ниска доза, под наблюдение. Рутинното мониториране на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ, клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена креатинкиназа, които персистират въпреки спиране на лечението със статини.

По време на клиничните изпитвания не са получени данни за увеличаване на ефектите върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включващи гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици.

Гемфиброзил повишава риска от поява на миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това комбинацията между розувастатин и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При доза от 40 mg, съпътстващото лечение с фибрати е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Заранта не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациентите, за които е прието, че системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален край) при пациенти, приемащи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно съвет от лекар, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да започне отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно прилагане на фузидова киселина, например, при тежки инфекции, нуждата от комбинирано прилагане на Заранта и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално за всеки пациент и под внимателно медицинско наблюдение.

Заранта не трябва да се употребява при пациенти с остри, сериозни състояния, показателни за миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие



рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотензия, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Заранта 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 за оценка на функцията на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Заранта трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава три пъти горната референтна граница. Съобщената честота на сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб (състоящи се основно в увеличени трансaminaзи), по време на постмаркетинговата употреба, е по-висока при дозата от 40 mg.

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

#### 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. Не се препоръчва съпътстващо приложение на определени протеазни инхибитори, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5)

#### Непоносимост към лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

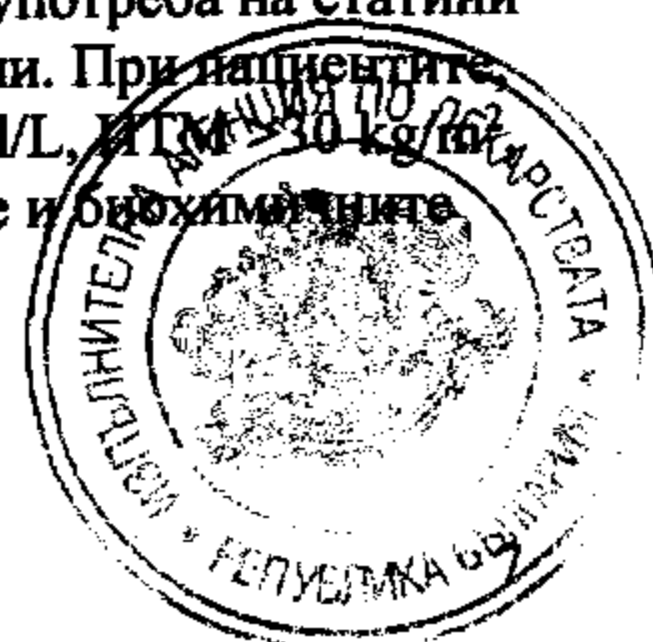
#### Интерстициална белодробна болест

Съобщени са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при прием на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Признаците могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, отслабване на тегло и фебрилитет). При подозрение, че пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да бъде преустановено.

#### Захарен диабет

Според някои данни може да се предположи, че лекарствата от класа на статините повишават нивото на кръвна захар, като при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е необходимо клинично противодиабетно лечение.

Въпреки това, рискът се превъзхожда от понижението на съдовия риск при употреба на статини и поради това не следва да бъде причина за спиране на лечението със статини. При пациентите, изложени на риск от хипергликемия (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клиничните и биохимичните показатели съгласно местните разпоредби.





В изпитването JUPITER е съобщена обща честота на захарен диабет от 2,8% при прием на розувастатин и 2,3% при прием на плацебо, предимно при пациенти с нива на кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

#### Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, ИТМ (индекс на телесна 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 2 години на третиране по време на проучването, не се забелязва никакъв ефект върху растежа, теглото, ИТМ 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 лекарства и други форми на взаимодействия**

##### Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

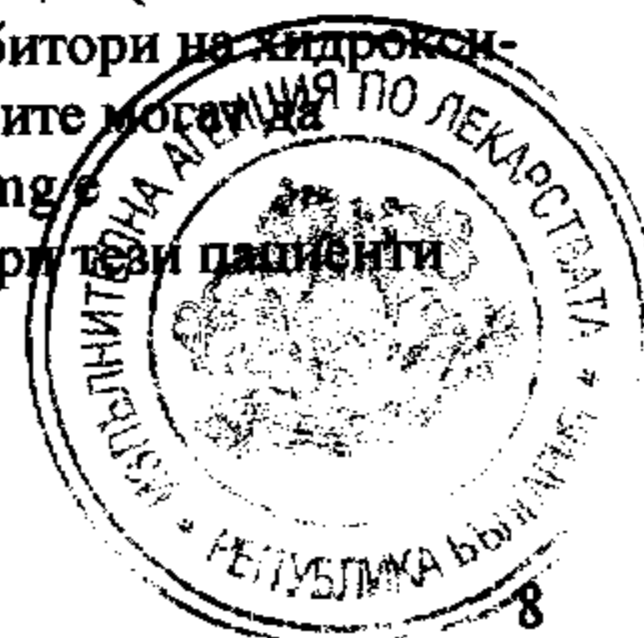
**Инхибитори на транспортерните протеини:** Розувастатин е субстрат на определени транспортерни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортерни протеини,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

**Циклоспорин:** При съпътстващо приложение на розувастатин и циклоспорин, средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3.). Съпътстващото приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

**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 и седемкратно нарастване, съответно на AUC и  $C_{max}$ . 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 (вж. точки 4.2, 4.4, и 4.5 Таблица 1).

**Гемфиброзил и други липидопонижаващи средства:** Съпътстващото приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на  $C_{max}$  и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данни от фармакокинетичните проучвания за специфични лекарствени взаимодействия, не се очаква взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози ( в дози  $\geq 1$  g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при съпътстващо лечение с фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението трябва да започне с 5 mg.





**Езетимиб:** Съпътстващата употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишение от 1,2 пъти в AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Въпреки това, не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има като резултат нежелани ефекти (вж. точка 4.4)

**Антиациди:** Едновременният прием на розувастатин и на антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довел до намаление на плазмената концентрация на розувастатин с около 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

**Еритромицин:** Съпътстващата употреба на розувастатин и еритромицин е довел до намаление с 20% на AUC<sub>(0-t)</sub> и с 30% на C<sub>max</sub> на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приемането на еритромицин.

**Ензими от системата на цитохром P450:** Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат на тези изоензими. Поради това, лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450 не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

**Тикагрелор:** Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза.

**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 едновременно със Заранта. Започва се с доза от 5 mg розувастатин 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 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 атазанавир/ритонавир (3,1 пъти повишение).

Ако се наблюдава, че лекарствен продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на Заранта се повиши над 20 mg.

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

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, единична доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg BID до 200 mg BID, 6 месеца	10 mg OD, 10 дни	3,1 пъти ↑



Даролутамид 600 mg BID, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, OD, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg OD/ дазабувир 400 mg BID, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид	Не е налична	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg OD, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg OD, 7 дни	5 mg OD, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дни	20 mg OD, 7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg BID	10 mg, единична доза	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg два пъти дневно	20 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Фебуксостат 120 mg OD	10 mg, единична доза	1,9 пъти □
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
<b>Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти</b>		
<b>Дозов режим на взаимодействащото лекарство</b>	<b>Дозов режим на розувастатин</b>	<b>Промяна в AUC на розувастатин*</b>
Елтромбопаг 75 mg OD, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дни	10 mg OD, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg OD, 14 дни	10 mg, OD, 14 дни	1,2 пъти ↑**
<b>Понижаване на AUC на розувастатин</b>		
<b>Дозов режим на взаимодействащото лекарство</b>	<b>Дозов режим на розувастатин</b>	<b>Промяна в AUC на розувастатин*</b>



Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Баикалин 50 mg TID, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
<b>Няма клинично значим ефект върху AUC съотношението на розувастатин</b>		
<b>Дозов режим на взаимодействащото лекарство</b>	<b>Дозов режим на розувастатин</b>	<b>Промяна в AUC на розувастатин*</b>
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg BID, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
<p>*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 "↓".</p> <p>**Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение.</p> <p>OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно</p> <p>AUC = площ под кривата</p>		

#### Ефект на розувастатин върху едновременно приемани лекарствени продукти

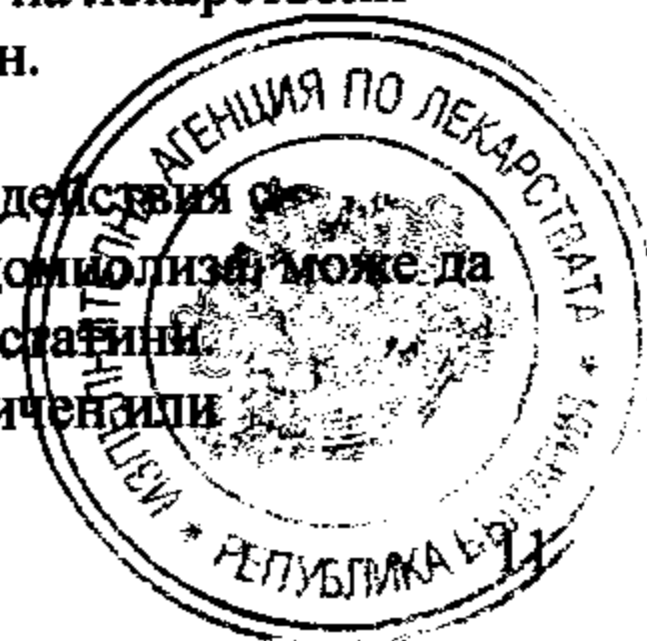
**Антагонисти на витамин К:** Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишение на International Normalised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

**Перорални контрацептиви/хормоно-заместваща терапия (ХЗТ):** Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинилестрадиол 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 ХЗТ. Ето защо, взаимодействието описано по-горе не трябва да бъде изключено като вероятност. 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 рабдомиолизис, може да се повиши при едновременно системно прилагане на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е от фармакодинамичен или



фармакокинетичен тип или от двата типа) засега е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с фатален край) при пациенти, получаващи тази комбинация. Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да бъде спряно за целия период на терапията с фузидова киселина. Вижте също и 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 с детероден потенциал

Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

#### Бременност

Холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерол 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. Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

#### Кърмене

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

#### Фертилитет

Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефект 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. Преди шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се наблюдава световъртеж.

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

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

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Базирана 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 се класифицира съгласно следната конвенция: Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ); С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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





Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет <sup>1</sup>				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие Замайване			Полиневропатия Загуба на памет	Периферна невропатия Нарушения на съня (включително инсомния и кошмари) Миастения гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек Гадене Абдоминална болка		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминазни	Жълтеница Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус Обрив Уртикария			Синдром на Stevens-Johnson Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит) Рабдомиолиза Разкъсване на мускулите Лупусоподобен	Артралгия	Нарушения на сухожилната тъкан понякога усложнени от разкъсване Имуномедии рана



			синдром		некротизираща 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, ИТМ $>30$ 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, приемащи 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg са наблюдавани промени в количеството протеин в урината (полуколичествено определяне) от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза от 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните изпитвания и постмаркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана хематурия, но данните от клиничните изпитвания сочат, че честота ѝ е ниска.

**Ефекти върху скелетната мускулатура:** Въздействия върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (вкл. миозит) и рядко, рабдомиолиза, са съобщавани при пациенти, лекувани с розувастатин, за всички дози, и особено с дози >20 mg.

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

**Ефекти върху черния дроб:** Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансaminaзите, свързано с дозировката, е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето 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 бъбречни и чернодробни събития (състоящи се основно от увеличени чернодробни трансaminaзи) е по-висока при 40 mg дозировка.

#### Педиатрична популация

Повишаване на креатинкиназата >10xULN и мускулни симптоми след упражнения или физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване на деца



и юноши в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В друг аспект, профилът 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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, 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, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатина е черния дроб, прицелният орган за намаляване нивото на холестерол.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва залавянето и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

#### Фармакодинамични ефекти

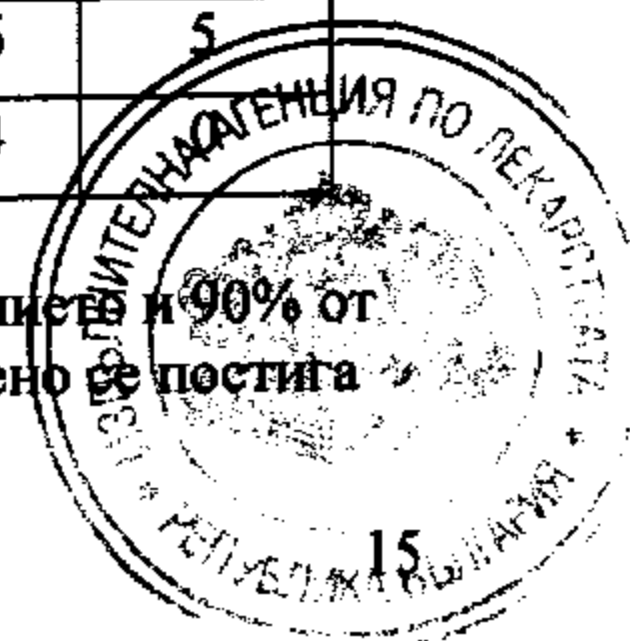
Розувастатин намалява повишения холестерол в LDL (LDL-C), общия холестерол (TC) и триглицеридите (TG) и повишава холестерола в HDL (HDL-C). Той също понижава ApoB, холестерол извън HDL, холестерола в VLDL, триглицеридите във VLDL и увеличава ApoA-I (вижте таблица 3). Розувастатин понижава и съотношението холестерол в LDL/ холестерол в HDL, общ холестерол / холестерол в HDL и холестерол извън HDL (non HDL-C)/ холестерол в HDL и ApoB/ApoA-I.

Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна спрямо изходното ниво):

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

Доза	N	LDL-C	Общ-С	HDL-C	TG	не HDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	5

Терапевтичният ефект се забелязва в рамките на 1 седмица от началото на лечението 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 лица 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 клиничните проучвания от фаза III показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на холестерол в VLDL около 4,8 mmol/L) според определените от Европейската Общност по Атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998); около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на холестерол в VLDL (<3 mmol/L) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата 435 пациенти с фамилна хетерозиготна хиперхолестеролемия са лекувани с 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен ефект върху липидните показатели и достигане до прицелните цели на лечението. След достигане на дневна доза от 40 mg (12 седмично лечение), холестерол в LDL намалява с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите достигат препоръчаните в ръководствата на EAS стойности на холестерол в LDL (<3 mmol/L).

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента (включващо 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20 - 40 mg розувастатин. Като цяло в групата средното понижение на холестерол в LDL е 22%.

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

В едно многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (METEOR), 984 пациента между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като Framingham риск <10% за 10 години), със среден холестерол в LDL 4,0 mmol/L (154,5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза установена чрез измерване дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави прогресията до максималната стойност на CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година [95% доверителен интервал -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната спрямо изходните стойности за групата на розувастатин е -0,0014 mm/година (-0,12%/година [несигнификантно]) в сравнение с групата на плацебо с прогресия от +0,0131 mm/година (1,12%/година [p<0,0001]). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението 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. Доза от 40 mg трябва да се предписват само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

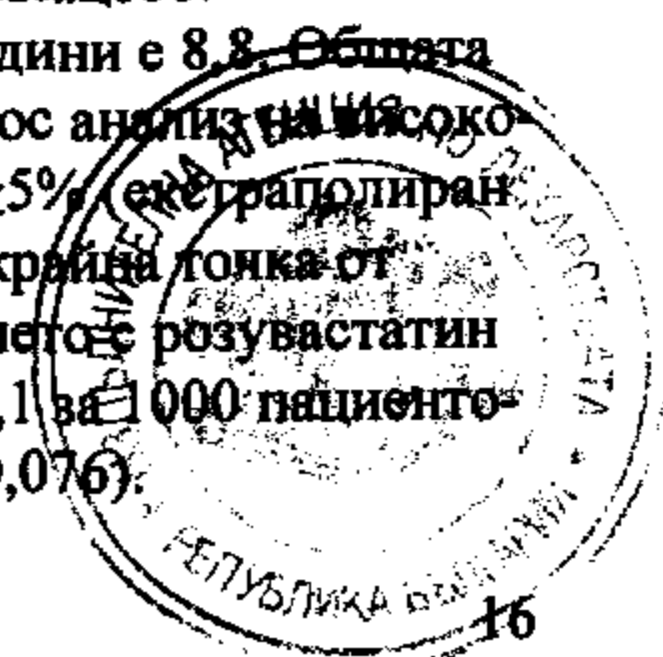
Проучване JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) изследва ефекта на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже ( $\geq 50$  години) и жени ( $\geq 60$  години).

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-холестерола се понижават 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 Фрамингам >20% (1558 лица) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт (p=0,028) при лечение с розувастатин спрямо плацебо.

Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група (p=0,193). При post-hoc анализ на високо рискова подгрупа от лица (9302 лица общо) с изходен риск по Фрамингам  $\geq 5\%$  (включващо лица над 65 години) има значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инфаркт и миокарден инфаркт (p=0,0003) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията е 5,1 за 1000 пациенто-години. Общата 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 са 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, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

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

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

В края на 40-седмичното, открито, целящо титруване проучване, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали целта за LDL-холестерол от по-малко от 2,8 mmol/L.

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

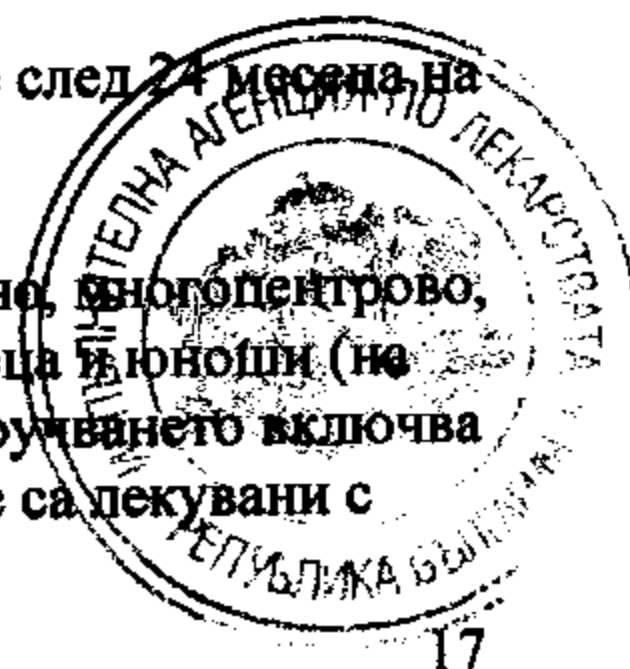
Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито клинично проучване с титриране на дозата до желаната доза при 198 деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер <II-V). Началната доза при всички пациенти е 5 mg розувастатин 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, 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 от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. 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, предпоставена или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържаща 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 значимо ( $p=0,005$ ) понижаване на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) е наблюдавано след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Статистически значимо понижаване на общ-С (20,1%,  $p=0,003$ ), не-HDL-C (22,9%,  $p=0,003$ ), и ApoB (17,1%,  $p=0,024$ ) е наблюдавано. Наблюдавано е също понижаване на TG, LDL-C/HDL-C, общ-С/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Понижаването 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 хиперхолестеролемия. След 6 седмици на лечение с 40 mg след титруване един пациент има по-нататъшно понижаване на LDL-C (8.0%), общ-С (6.7%) и не-HDL-C (7.4%). По време на продължително отворено лечение с розувастатин 20 mg в продължение на до 90 седмици при 9 от тези пациенти, понижението на LDL-C се поддържа в интервала от -12,1% до -21,3%.

При 7<sup>-те</sup> оценявани деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе), процентното понижение на LDL-C (21,0%), общ-С (19,2%) и не-HDL-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 референтния лекарствен продукт, съдържащ 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 приблизително 5 часа след перорално приемане. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

### Разпределение

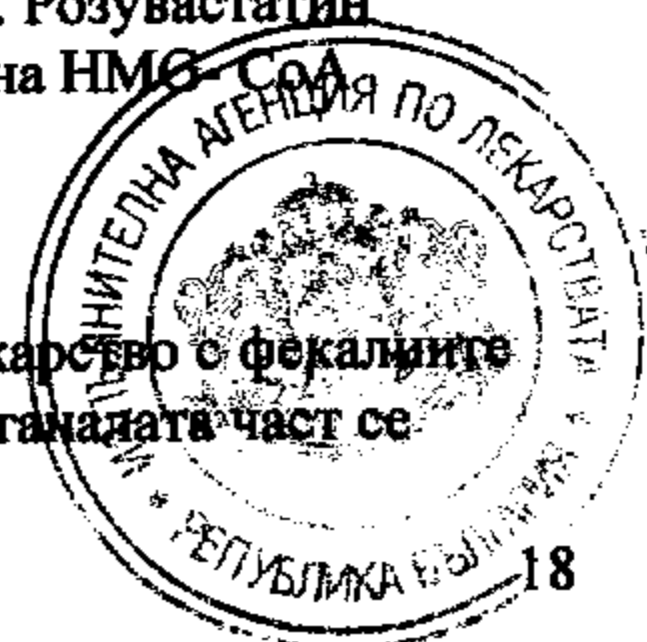
Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и очистване на хорестерола в LDL. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 L. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно албумина, приблизително в 90%.

### Биотрансформация

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е неподходящ субстрат за цитохром P450 обусловен 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-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактона се счита за клинично неактивен. Розувастатин представлява повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

### Елиминиране

Приблизително 90% от розувастатин се елиминират като непроменено лекарство с фекалите (състоящо се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), като останалата част се



екскретира с урината. Около 5% се екскретира непроменен в урината. Плазменият полуживот е около 19 часа. Времето на полуживот не се увеличава при по-високи дози. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранния преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

### Линейност

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

### Специални групи пациенти

**Възраст и пол:** Възрастта или пола 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 2-кратно повишаване на средната AUC и  $C_{max}$ , отколкото при индивиди от кавказката раса; при индийци е налице повишаване на средната AUC и  $C_{max}$  1,3 пъти. Популационния фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и черната раса няма клинично значими различия.

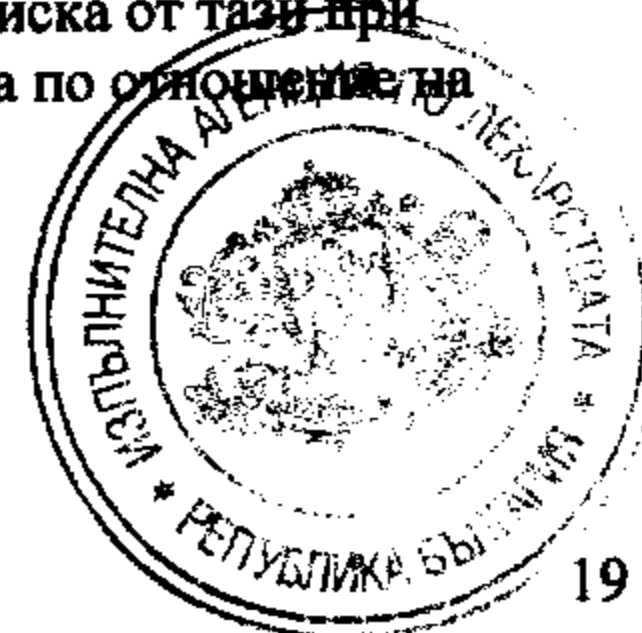
**Бъбречно увреждане:** По време на клинично проучване при лица с различна степен на увреждане на бъбречната функция, лекото до умерено увреждане не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане на бъбречната функция обаче ( $CrCl < 30 \text{ mL/min}$ ) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

**Чернодробно увреждане:** В клинично проучване при 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. Въпреки това, при двама пациенти с резултат по Child-Pugh 8 и 9 системната експозиция е била увеличена най-малко 2 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 по-висока експозиция (AUC) на розувастатин, в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Този специфичен генотип не е установен в клиничната практика, но за пациентите, за които е известно, че имат тези видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

**Педиатрична популация:** две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 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, генотоксичност и 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 многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения в следствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска 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, тегло и 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**

#### Сърцевина на таблетката:

Магнезиев стеарат  
Микрокристална целулоза (тип 12)  
Магнезиев хидроксид  
Кросповидон (тип А)  
Лактоза монохидрат

#### Покритие на таблетката:

Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Поливинилол алкохол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

Заранта 5 mg, 10 mg и 20 mg филмирани таблетки: 3 години.

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

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Заранта 5 mg филмирани таблетки  
Таблетките са опаковани в блистер (PA/Alu/PVC//Alu), съдържащ 28, 30 или 56 филмирани таблетки, в една сгъваема картонена кутия.

Заранта 10 mg филмирани таблетки, Заранта 20 mg филмирани таблетки  
таблетките са опаковани в блистер (PA/Alu/PVC//Alu), съдържащ 28, 30 или 90 филмирани  
таблетки, в една сгъваема картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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





Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapest,  
Gyömrői út 19-21.  
Унгария

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

5 mg: 20100155  
10 mg: 20100156  
20 mg: 20100157

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

10.03.2010 / 09.09.2015

**ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

