

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розвера 5 mg филмирани таблетки
Розвера 10 mg филмирани таблетки
Розвера 15 mg филмирани таблетки
Розвера 30 mg филмирани таблетки

Roswera 5 mg film-coated tablets
Roswera 10 mg film-coated tablets
Roswera 15 mg film-coated tablets
Roswera 30 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*)).

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*)).

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*)).

Всяка филмирана таблетка съдържа 30 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*)).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка 5 mg съдържа 41,9 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка 10 mg съдържа 41,9 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка 15 mg съдържа 62,9 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка 30 mg съдържа 125,7 mg лактоза

За пълния списък на помощните вещества, вижте

| | |
|--|-----------------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Критична характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20110457 |
| Разрешение № | BG/MA/MP-53342/12-02-2021г. |
| Срок на валидност | 2025.06.30 |

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

5 mg: Бели, кръгли (диаметър 7 mm), леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове и гравирани цифра 5 от едната страна.

10 mg: Бели, кръгли (диаметър 7,5 mm), леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове и гравирани цифра 10 от едната страна.

15 mg: Бели, кръгли (диаметър 9 mm), леко двойноизпъкнали, филмирани таблетки със скосени ръбове и гравирани цифра 15 от едната страна.

30 mg: Бели, двойноизпъкнали, продълговати филмирани таблетки с делителна черта от двете страни (размери 15 mm x 8 mm). Делителната черта е само за улесняване на разчупването за по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца на 6 и повече години с първична хиперхолестеролемия (включително тип IIa хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като допълнително средство към диета, когато само диетата и другите нефармакологични мерки (напр. упражнения, намаляване на теглото) са недостатъчни.

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



Профилактика на сърдечносъдови инциденти

Превенция на значими сърдечносъдови инциденти при пациенти, при които се очаква да имат висок риск за пръв сърдечносъдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение към коригиране и на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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. Изборът на дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели, които се определят от препоръките на съвременните консенсусни ръководства.

Розвера може да бъде приеман по всяко време на деня, с или без храна.
Не всички концентрации на таблетките Розвера могат да бъдат налични.

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 или 10 mg перорално веднъж дневно при пациенти, които не са приемали статини или при такива, които преминават от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. При избора на началната доза трябва да се има предвид нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечносъдов риск и риска от поява на нежелани реакции към лечението при индивидуалните пациенти (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), титриране на доза от 30 mg или до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов 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. раздел 4.4).

При започване на лечение с 30 mg или 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

Профилактика на сърдечносъдови инциденти

В проучването за намаляване на риска от сърдечносъдови инциденти използваната доза е 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

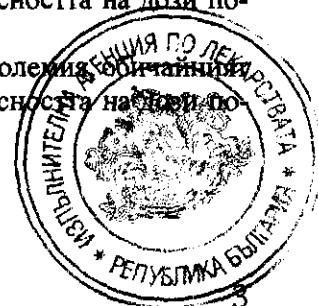
Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

- При деца от 6 до 9-годишна възраст 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 проучени при тази популация.
- При деца от 10 до 17-годишна възраст 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 проучени при тази популация.



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

Комозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца на възраст 6 до 17 години с комозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчителната максимална доза е 20 mg веднъж дневно.

Началната доза от 5 до 10 mg веднъж дневно зависи от възрастта, теллото и приоритета при използване на статини. Титрирането до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извърши съобразно индивидуалния отговор и поносимостта при педиатрични пациенти, както се препоръчва в препоръките за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна диета за понижаване на холестерола преди започване на лечение с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението с розувастатин.

Опитът с други дози, различни от 20 mg при тази популация, е ограничен.

Таблетките от 30 mg и 40 mg не са подходящи за употреба при педиатрични пациенти.

Деца под 6-годишна възраст

Безопасността и ефикасността на употребата при деца под 6-годишна възраст не са проучени. Следователно Розвера не се препоръчва за употреба при деца под 6-годишна възраст.

Пациенти в старческа възраст

Препоръчителната начална доза при пациенти > 70-годишна възраст е 5 mg (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозите при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчаната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). Дози от 30 mg и 40 mg са противопоказани при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Розвера е противопоказна. (вж. точка 4.3 и точка 5.2)

Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh от 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 оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розвера е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2). Препоръчаната първоначална доза при пациенти от азиатската раса е 5 mg. При тези пациенти е противопоказано приложение на дози от 30 mg и 40 mg.

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че специфични типове на генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такъв специфичен тип полиморфизъм, е препоръчителна по-ниска дневна доза на розувастатин.

Дозирание 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 дози от 30 mg и 40 mg (вж. точка 4.4).

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на няколко транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се приема едновременно с определени



лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинация от ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж. точка 4.4 и 4.5). Когато е възможно е необходимо да се обмисли алтернативно лечение и, ако е необходимо да се обмисли временно прекратяване на терапията с розувастатин. В ситуации, при които едновременно приемане на тези лекарствени продукти с розувастатин не може да се избегне, е необходима внимателна преценка на ползата и риска от съпътстващото лечение и корекция на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

4.3. Противопоказания

Розвера е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към 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 серумната трансаминаза 3 пъти над горната референтна граница (ГРГ).
- 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 детородна възраст, които използват подходящи контрацептивни мерки.

Дозите от 30 mg и 40 mg са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min).
 - хипотиреоидизъм.
 - лична или фамилен анамнеза за наследствени мускулни заболявания,
 - анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг HMG-CoA редуктазен инхибитор или с фибрат.
 - злоупотреба с алкохол.
 - състояния, при които може да се повиши плазменото ниво.
 - пациенти от азиатската раса.
 - съпътстващо лечение с фибрати.
- (вж. точка 4.4, точка 4.5 и точка 5.2).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

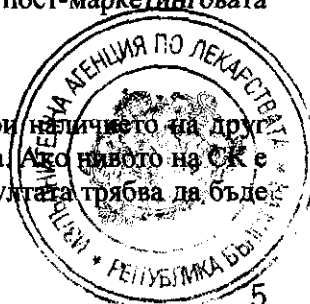
При пациенти, лекувани с по-високи дози Розвера, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреждания 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 30 или 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура напр. миалгия, миопатия и по-рядко - рабдомиолиза, са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози > 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 пост-маркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (> 5 x ГРГ), тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде



направен в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 x ГРГ, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

Розвера, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, 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 HMG-CoA инхибитори на редуктазата или фибрати
- злоупотреба с алкохол
- пациенти на възраст над 70 години
- състояния, при които може да се наблюдава покачване на плазмените нива (вж. точка 4.2, 4.5 и 5.2)
- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти се препоръчва да се оцени риска от лечението и възможната полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 x ГРГ), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

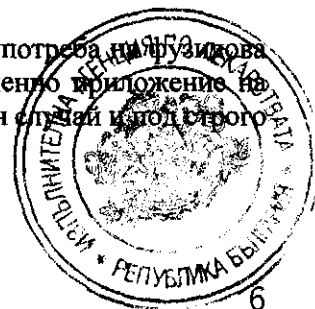
Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 x ГРГ) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ≤ 5 x ГРГ). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира може да се помисли за повторно лечение с Розвера или алтернативен HMG-CoA редуктазен инхибитор в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за поява на имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечението със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично чрез нарастваща мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки спирането на лечението със статини.

При клиничните изпитвания на розувастатин 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, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това комбинацията между Розвера и гемфиброзил и не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на Розвера и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати лечението с дози от 30 mg и 40 mg е противопоказано, (вж. точка 4.5 и точка 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 системна фузидова киселина се считат за съществени, 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 незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на мускулна слабост, болки или чувствителност.

Терапията със статини може да бъде повторно въведена седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължителна системна употреба на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Розвера и фузидова киселина трябва да се вземе под внимание само за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.



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

Ефекти върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Розвера 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. Розвера трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се намали, ако нивото на серумните трансминази надвишава 3 пъти горната референтна граница. Докладваната честота за сериозни чернодробни увреждания (заклучващи се главно в увеличени чернодробни трансминази) при пост-маркетинговата употреба е по-висока при 40 mg дозировка.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемиа, причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Розвера.

Раса

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

Протеазни инхибитори

Наблюдавана е повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти, получаващи едновременно розувастатин и различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се вземе в предвид както ползата от липидното понижаване при употребата на розувастатин при ХИВ пациенти, получаващи протеазни инхибитори, и възможността за повишаване на плазмената концентрация на розувастатин при започване и повишаване на дозата на розувастатин, при пациенти третирани с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с протеазни инхибитори не е препоръчителна, освен след корекция дозата на розувастатин (вж. точка 4.2 и 4.5).

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 данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящи мерки както при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечението със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L, ИТМ > 30kg/m², повишени триглицериди, хипертония), следва да назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

В проучването JUPITER, докладваната честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, най-вече при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

Педиатрична популация

Оценката на линейното израстване (височина), тегло, ИТМ (BMI -индекс на телесна маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични пациенти от възраст 7-годишна възраст, приемащи розувастатин, се ограничава до двугодишен период. След две години третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване (вж. раздел 5.1).

При клинично проучване на деца и юноши, приемащи розувастатин в продължение на 52 седмици, повишаване на СК > 10xULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност



са наблюдавани по-често в сравнение с наблюдения от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

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 Розвера 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 Розвера, лечението с Розвера не трябва никога да се подновява при този пациент. Розвера филмирани таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Ефект на други лекарствени продукти върху розувастатин при едновременния им прием

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително транспортер на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлуксен транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини може да има за резултат повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точка 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

Циклоспорин

При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин средните стойности на AUC са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти получаващи едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременният прием не повлиява плазмената концентрация 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). Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се асоциира с приблизително три- и седем пъти нарастване в равновесните AUC и C_{max} респективно. Едновременната употреба на розувастатин с някои комбинирани протеазни инхибитори може да се има в предвид след внимателна преценка на дозата на розувастатин, базирана на очаквано повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

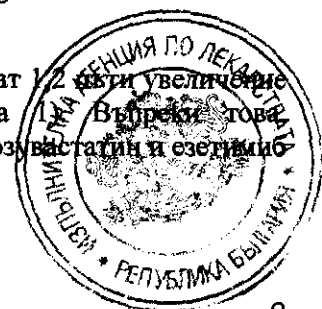
Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC (вж. точка 4.4).

Данните от специфичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидо-понижаващите дози (по-високи или равни на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с HMG-CoA редуктазни инхибитори, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при монотерапия. Дозите от 30 mg и 40 mg са противопоказани при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб

Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб има за резултат 1,2 пъти увеличение на AUC на розувастатин при хиперхолестеролемични пациенти (Таблица 1). Въпреки това фармакодинамични взаимодействия, определени като нежелани реакции между розувастатин и езетимиб не могат да бъдат изключени (вж. точка 4.4).



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 е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на Розвера. 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 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. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медиран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, изискващи корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1): Когато е необходим едновременен прием на розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Необходимо е да се започне с доза 5 mg веднъж дневно розувастатин, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин няма да превишава съответстващата от 40 mg дневна доза розувастатин, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, като например 20 mg доза от розувастатин с гемифиброзил (1,9 пъти увеличение), и 10 mg доза от розувастатин с комбинация от атазанавир/ритонавир (3,1 пъти увеличение).

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.

Ако за лекарствен продукт се наблюдава, че повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се внимава, ако дозата на розувастатин се увеличи над 20 mg.

Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC), представена в низходящ ред по големината от публикувани клинични опити

| Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти | | |
|---|-----------------------------|------------------------------------|
| Дозов режим на взаимодействащото лекарство | Дозов режим на розувастатин | Промяна на AUC^* на розувастатин |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100mg-100mg) + воксилапревир (100 mg) ВД в продължение на 15 дни | 10 mg, единична доза | 7,4 пъти ↑ |
| Циклоспорин 75 mg ДД до 200 mg ДД, 6 месеца | 10 mg ЕД, 10 дни | 7,1 пъти ↑ |
| Даролутамид 600 mg ДД, 5 дни | 5 mg, единична доза | 5,2 пъти ↑ |
| Регорафениб 160 mg, ВД, 14 дни | 5 mg, единична доза | 3,8 пъти ↑ |
| Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg ВД, 8 дни | 10 mg, единична доза | 3,1 пъти ↑ |
| Велпатасвир 100 mg ВД | 10 mg, единична доза | 2,7 пъти ↑ |
| Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg ВД/дасабувир 400 mg ДД, 14 дни | 5 mg, единична доза | 2,6 пъти ↑ |
| Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg ВД, 11 дни | 10 mg, единична доза | 2,3 пъти ↑ |



| | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------|
| Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg ВД, 7 дни | 5 mg ВД, 7 дни | 2,2 пъти ↑ |
| Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg ДД, 17 дни | 20 mg ВД, 7 дни | 2,1 пъти ↑ |
| Клопидогрел 300 mg натоварваща доза последвана от 75 mg на всеки 24 часа | 20 mg, единична доза | 2 пъти ↑ |
| Гемифиброзил 600 mg ДД, 7 дни | 80 mg, единична доза | 1,9 пъти ↑ |
| Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти | | |
| Дозов режим на взаимодействащото лекарство | Дозов режим на розувастатин | Промяна на AUC* на розувастатин |
| Елтромбопаг 75 mg ВД, 10 дни | 10 mg, единична доза | 1,6 пъти ↑ |
| Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg ДД, 7 дни | 10 mg ВД, 7 дни | 1,5 пъти ↑ |
| Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg ДД, 11 дни | 10 mg, единична доза | 1,4 пъти ↑ |
| Дронедарон 400 mg ДД | Не е наличен | 1,4 пъти ↑ |
| Итраконазол 200 mg ВД, 5 дни | 10 mg, единична доза | 1,4 пъти ↑** |
| Езетимиб 10 mg ВД, 14 дни | 10 mg, ВД, 14 дни | 1,2 пъти ↑** |
| Намаляване на AUC на розувастатин | | |
| Дозов режим на взаимодействащото лекарство | Дозов режим на розувастатин | Промяна на AUC* на розувастатин |
| Еритромицин Е 500 mg ЧД, 7 дни | 80 mg, единична доза | 20% ↓ |
| Байкалин 50 mg ТД, 14 дни | 20 mg, единична доза | 47% ↓ |

* Данните, представени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, представени като %-на промяна представляват процентната разлика, отнесена към самостоятелното приложение на розувастатин.

Увеличението е показано като "↑", намалението като "↓".

** Няколко проучвания за взаимодействията са проведени с различна дозировка на розувастатин, таблицата показва най-значимите съотношения

AUC – площ под кривата, ВД = веднъж дневно; ДД = два пъти дневно; ТД = три пъти дневно, четири пъти дневно

Следните лекарствени продукти/комбинации не са имали клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглизавир 0,3 mg 7 дни дозирание, Осенофибрат 67 mg



ТД, 7 дни; Флуконазол 200 mg ВД, 11 дни; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg ДД, 8 дни; Кетоконазол 200 mg ДД, 7 дни; Рифампицин 450 mg ВД, 7 дни; Силимарин 140 mg ТД, 5 дни.

Ефекти на розувастатин върху лекарствени продукти, приемани едновременно

Антагонисти на витамин К:

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

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия (ХЗТ):

Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довело 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 хормонозаместваща терапия и затова подобен ефект не може да се изключи. 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 лекарствени взаимодействия, не се очакват клинично значими взаимодействия с дигоксин.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация. Ако лечението с фузидова киселина за системно приложение е необходимо, лечението с розувастатин трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Също така вижте точка 4.4

Педиатрична популация:

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни. Машабът на взаимодействията при педиатричната популация не е известен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розвера е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Бременност

Жени в детородна 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.

Кърмене

Розувастатин се екскретира 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

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите 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 вид на нежеланите реакции

Базирана на клинични проучвания и продължителен пост-маркетингов опит, следната таблица показва профила на нежеланите реакции на розувастатин. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани спрямо честотата и системо-органен клас (СОК).

- Много чести ($\geq 1/10$)
- 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 ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

Таблица 2. Нежелани реакции, базирани на данни от клинични проучвания и пост маркетингов 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 | | |
| Ендокринни нарушения | Захарен диабет ¹ | | | | |
| Психични нарушения | | | | | Депресия |
| Нарушения на нервната система | Главоболие Замаяност | | | Полиневропатия Загуба на паметта | Периферна невропатия Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | | Кашлица Диспнеа |
| Стомашно-чревни нарушения | Запек Гадене Жоремна болка | | Панкреатит | | Диария |
| Хепато-билиарни нарушения | | | Повишени чернодробни трансаминази | 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 и съединителната тъкан | Миалгия | | Миопатия (включително миозит) Рабдомиолиза, Лупус-подобен синдром, Руптура на мускул | Артралгия | Имуно-медирана некротизираща миопатия Увреждане на сухожилие, понякога усложнено разкъсване |



| | | | | | |
|--|---------|--|--|--------------|------|
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | | Хематурия | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | | | Гинекомастия | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Астения | | | | Оток |

¹ Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, ИТМ >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

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

Описание на определени нежелани реакции

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 на 10 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 изчезва спонтанно в процеса на лечението и не е доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и пост-маркетинговите проучвания до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, третирани 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 напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, са установени при пациенти, лекувани с розувастатин - във всички терапевтични дози, особено в дози > 20 mg.

Дозо-зависимо увеличение на нивото на СК е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; множеството от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (> 5 x ГРГ), 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 бъбречни и чернодробни увреждания (основно - увеличени чернодробни трансаминази) е по-висока при 40 mg дозировка.

Педиатрична популация:

При 52-седмично клинично проучване при деца и юноши се наблюдава по-често в сравнение с възрастни повишаване на креатин киназата повече от >10 x ГРГ и мускулни симптоми след упражнения или



повишена физическа активност (вж. точка 4.4). От друга страна, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с този при 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.: +359 28903417
уебсайт: 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: липидопонижаващи средства, инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA07.

Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващия 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 VLDL, като по този начин 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 понижава ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-1 (вж. Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1.

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-C | HDL-C | TG | не-HDL-C | ApoB | ApoA-1 |
|---------|----|-------|-------|-------|-----|----------|------|--------|
| 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 се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималният 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 III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C 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 LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

В голямо проучване, на 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са давани розувастатин от 20 mg до 80 mg при дизайн с нарастване при титрирането на дозите. Всички дози са показали благоприятен ефект върху липидните показатели и лечението за достигане на прицелните цели. След титриране на дневна доза от 40 mg (12 седмици от лечението), LDL-C е била намалена с 53%. 33% от пациентите, достигнали EAS насоки за LDL-C нива (<3 mmol/l).

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента (включително 8 педиатрични пациента) 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 средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на CIMT (Carotid Intima Media Thickness) бяха рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значително забави 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 розувастатин групата е - 0,0014 mm/година (1,12%/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 CIMT нивата и понижения риск от сърдечносъдови 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 сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) е оценяван ефектът на розувастатин върху развитието на големи атеросклеротични сърдечносъдови инциденти е оценяван при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8 901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8 901) и са проследявани при средна продължителност от 2 години.

Концентрацията на LDL-холестерола е намалена с 45% (p<0,001) в групата на розувастатин в сравнение с плацебо групата.

При post-hoc анализ на лица в групата на висока степен на риск с основния резултат Framingham > 20% (1558 лица) има значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,028) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска в случай на 1000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високо-рискова група (p = 0,193). При post-hoc анализ на лица в подгрупа с висока степен на риск (9302 лица общо) с изходен риск SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирани да се включат над 65 години) има значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,0003) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаление на риска в случаите е била 5,1 на 1000 пациенто-години. Общата смъртност е непроменена в тази високо-рискова група (p = 0,076).



В проучването JUPITER 6,6% от групата на розувастатин и 6,2% от плацебо групата пациенти, са преустановили използването на изпитваното лекарство поради нежелана реакция. Най-честите нежелани реакции, които довеждат до прекратяване на лечението са: миалгия (0,3% при розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% при розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% при розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани реакции с честота по-голяма или равна на плацебо са инфекции на пикочните пътища (8,7% при розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% при розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% при розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% при розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

В 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 10-17 години (стадий II-V по Tanner, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия получиха розувастатин 5, 10 или 20 mg или плацебо дневно за 12 седмици, а след това всички получаваха розувастатин дневно в продължение на 40 седмици. При включване в проучването, приблизително 30% от пациентите са били 10-13 годишни и приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са били съответно в стадий II, III, IV, V по Tanner.

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

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

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

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

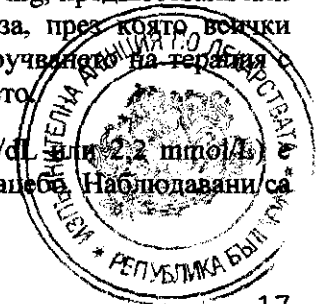
След 24-месечно лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-холестерол спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dL, месец 24: 133 mg/dL). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-холестерол спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: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

Розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg също постигна статистически значими средни промени спрямо изходното ниво за следните вторични показатели на липиди и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, без 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 е установен ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване след 24 месеца 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 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, предшестваща 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 сигнификантно (p=0,005) намаление 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 значими намаления в общия холестерол (20,1%, $p=0,003$), в не-HDL-C (22,9%, $p=0,003$) и в ApoB (17,1%, $p=0,024$). Понижаване също се наблюдава на триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общ-C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6-седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. 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. Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), общ -C (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) след 6-седмично лечение с 40 mg след титриране на дозата.

По време на разширено отворено проучване, при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин за период не по-дълъг от 90 седмици, понижението на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -21,3%.

При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст 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-C (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 розувастатин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, първична комбинирана (смесена) дислипидемия и за профилактика на сърдечносъдовите събития (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимални плазмени нива на розувастатин се достигат 5 часа след перорално приложение. 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 се свързва 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 обусловен метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а C19, 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 лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA инхибитор на редуказата.

Елиминиране

Приблизително 90% от розувастатин се елиминират 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 20 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коэффициент на вариабилност 21,7 %). Както при други инхибитори на редуказата 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.

Специални 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. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

Бъбречно увреждане

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-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс < 30 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 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.

Генетични полиморфизми

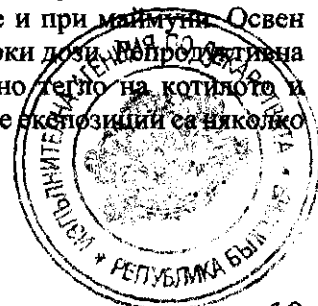
Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, е свързана с транспортни протеини OAT1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) има риск от повишаване на експозиция на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA е свързан с по-висока експозиция (AUC) на розувастатин в сравнение с генотипове SLCO1B1 521TT и ABCG2 421CC. Това специфично генотипизиране не се установява в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат такива видове полиморфизми, 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 педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни 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 повишен риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, токсичност след многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за въздействие върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: При проучванията за токсичността на многократните дози са открити хистопатологични промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин са наблюдавани при мишки, плъхове, както и в по-малка степен с последици върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, тестикуларна токсичност е наблюдавана при маймуни и кучета, при по-високи дози. Възпроизводителна токсичност е наблюдавана при плъхове, с намален брой на котилото, намалено тегло на котилото и оцеляване на малките се наблюдава при токсични за майката дози, като системните експозиции са няколко пъти над терапевтичните нива на експозиция.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза, Микрокристална целулоза, Кросповидон, Магнезиев стеарат, Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат, Титанов диоксид (Е 171), Макрогол 6000, Основен бутилметакрилатен съполимер

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Големина на опаковката (блистер ОРА/АI/PVC - А1): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС

“Беста Мед” ЕООД, ул. „Кънчо Скорчев“ №8, 5350 Трявна, България

9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20110456 – Розвера 5 mg

Reg. №: 20110457 – Розвера 10 mg

Reg. №: 20110458 – Розвера 15 mg

Reg. №: 20110460 – Розвера 30 mg

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.07.2011

Дата на последно подновяване: 13.06.2016

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03 Юни 2022

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

