

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Возустат 10 mg филмирани таблетки
Vosustat 10 mg film-coated tablets

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100575
Разрешение №	63456 / 11-09-2023
ВГ/МА/МР -	
Промяна №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 91,440 mg лактоза монохидрат

Всяка таблетка съдържа 0,0288 mg алура червен алуминиев лак (E129)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките са кръгли, двойно изпъкнали, светлорозови таблетки, с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

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

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета 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 за контрол на холестеролемията.

Лекарственият продукт Возустат може да се приема по всяко време на деня, със или без храна.



Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчаната начална доза е 5 или 10 mg веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на началната доза от медикамента зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечно-съдов риск и риска от поява на нежелани реакции към лечението (виж 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 съобщени 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 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. точка 4.4).

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

При проучване за намаляване на рисковете от сърдечно-съдови събития използваната доза е била 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Педиатричната употреба трябва да се прилага само от специалисти.

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 20 mg не са проучвани при тази популация.

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца на възраст 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, препоръчителната, максимална дозе е 20 mg веднъж дневно.

Началната доза от 5 до 10 mg веднъж дневно зависи от възрастта, теглото и предшестващата употреба 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 лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестероло-понижаваща диета преди започване на лечение с розувастатин; диетата трябва да продължи по време на лечението с розувастатин. Има ограничен опит с дози различни от 20 mg при тази популация.

Деца под 6-годишна възраст

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



Употреба при пациенти в старческа възраст

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

Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозировката. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчаната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на Возустат е противопоказана (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 ≤ 7 . Въпреки това повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Возустат е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3)

Раса

При пациенти от азиатската раса се наблюдава повишена системна експозиция на медикамента (вж. точка 4.3, точка 4.4 и точка 5.2). Препоръчаната първоначална 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 типове генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, които имат такива специфични типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза 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 доза от 40 mg (вж. точка 4.3).

Съвместно лечение

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага съвместно с някои лекарствени продукти, които могат да увеличат плазмените концентрации на розувастатин, поради взаимодействие с такива транспортни протеини (например циклоспорин и някои видове протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир и атазанавир, лопинавир, и/или типранавир; вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се предложи алтернативно лечение, и ако е необходимо, да се обмисли временно спиране на лечението с розувастатин. В ситуации, при които съвместното приложение на тези лекарствени продукти е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете на съвместното лечение, както и титрирането на дозата на розувастатин. (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Возустат е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към розувастатин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неутроението, дълготрайно покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумните трансаминази три пъти над горната граница на нормата (ULN);
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;



- при пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5)
- при пациенти приемащи едновременно циклоспорин;
- по време на бременност, кърмене и при жени в детородна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

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

- умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min);
- хипотиреозидизъм;
- 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 хидроксиметилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на медикамента;
- лица от азиатската раса;
- съпътстващо лечение с фибрати.
(вж. точки 4.4 , 4.5 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Не е доказано протеинурията да предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

Докладваната честота на сериозни бъбречни увреди при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Оценка на бъбречната функция трябва да се направи по време на рутинно проследяване при пациенти, обичайно лекувани с 40 mg.

Ефекти върху скелетна мускулатура:

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиоза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиоза 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 рабдомиолиоза, асоциирана с розувастатин при пост-маркетинговата употреба, е по-висока при дозировка от 40 mg.

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 Возустат трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Измерване на креатин киназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител за увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (> 5 пъти горната допустима граница), тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти горната допустима граница, не трябва да се започва лечение.



Преди лечението

Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Возустат 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-Co 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. точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

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

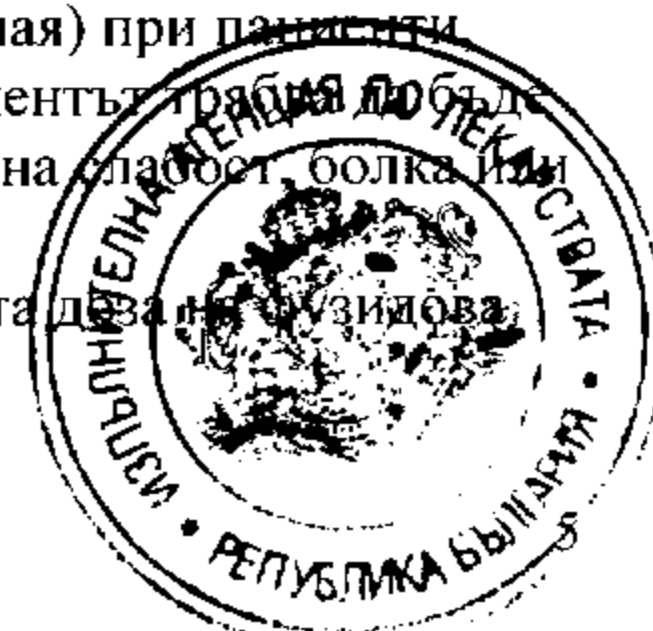
По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК.

Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти горната допустима граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е ≤ 5 пъти горната допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с Возустат или алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително и розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично с проксимална мускулна слабост и повишени нива на серумната креатинкиназа, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статин.

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 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 гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване в липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно изчислена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При едновременно приложение на фибрати лечението с дози от 40 mg е противопоказано. (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

Возустат не трябва да се прилага едновременно със системно прилагана фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при които системното използване на фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с няколко летални случая) при пациенти, приемащи в комбинация фузидова киселина и статини (виж точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите. Лечението със статини може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.



При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно прилагане на фузидова киселина, например, за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Возустат и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки отделен случай и под строго лекарско наблюдение.

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

Влияние върху черния дроб

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

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

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

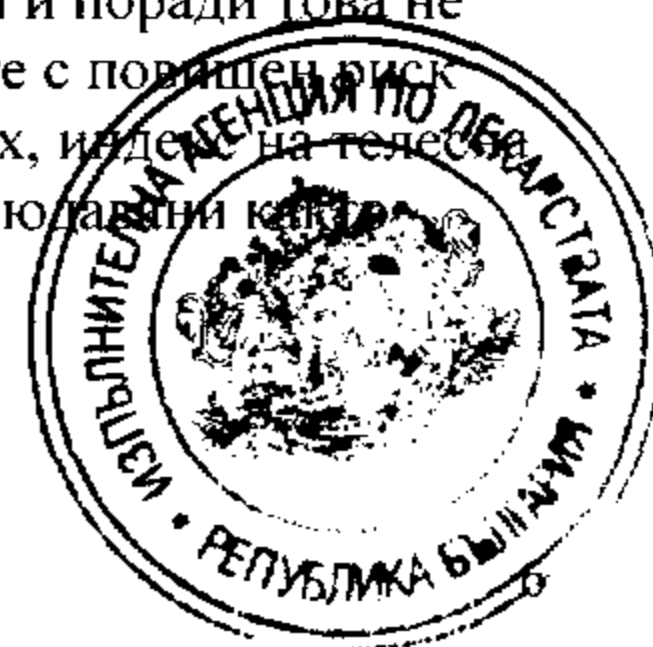
Повишена системна експозиция на розувастатин се наблюдава при пациенти, приемащи розувастатин съвместно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидо-понижаващата терапия чрез употреба на розувастатин при пациенти със СПИН, приемащи протеазни инхибитори, така и потенциалното повишаване на плазмените концентрации на розувастатин, при стартиране и при повишаване на дозата на розувастатин при пациенти, приемащи протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с протеазни инхибитори, освен ако дозата на розувастатин не се титрира съответно (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Като изключение са наблюдавани случаи на интерстициална белодробна болест при някои статини, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.8). Проявените признаци могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да се прекрати.

Захарен диабет

Някои данни предполагат, че статините като клас лекарствени продукти повишават кръвната захар и при някои пациенти, с повишен риск за развитие на диабет, могат да предизвикат такова ниво на хипергликемия, при което да бъде подходящо официално приетото лечение на диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляването на съдовия риск чрез статини и поради това не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението със статини. Пациентите с повишен риск (при нива на кръвна захар на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI (body mass index, индекс на телесна маса) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертензия) трябва да бъдат наблюдавани клинично, така и биохимично според националните ръководства.



При изследването JUPITER общите докладвани случаи на захарен диабет са били 2,8 % при лечение с розувастатин и 2,3 % при плацебо, най-често при пациенти с кръвната захар на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l).

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 Возустат 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 Возустат, лечението с Возустат не трябва никога да се подновява при този пациент.

Педиатрична популация

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

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

Помощни вещества

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

Този лекарствен продукт съдържа алура червен алуминиев лак (E129), който може да причини алергични реакции.

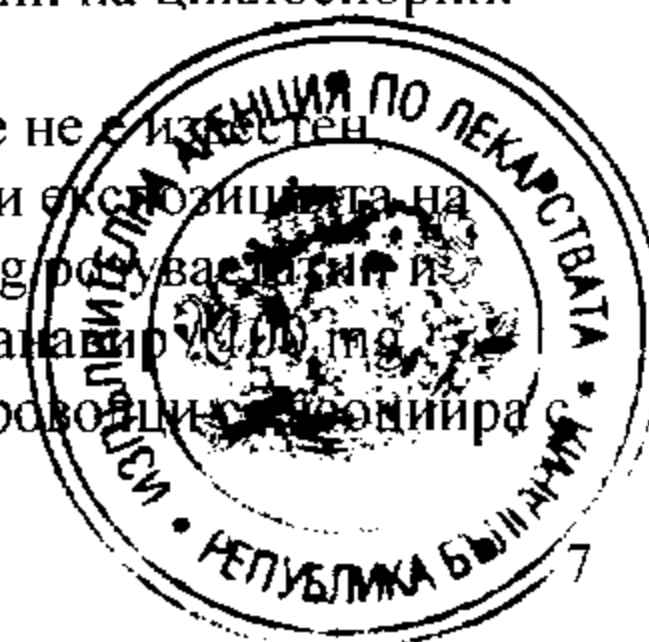
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на съвместно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на някои транспортни протеини, включително транспортер на чернодробното захващане OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното прилагане на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини може да доведе до повишени нива на плазмена концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (виж точки 4.2, 4.4, и 4.5 таблица 1).

Циклоспорин: При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин средните стойности на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (виж таблица 1), на които е приложена същата доза. Розувастатин е противопоказан при пациенти, които по същото време провеждат лечение с циклоспорин (виж точка 4.3). Съвместното 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 (виж таблица 1). Например, съвместното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир и ритонавир), по време на едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци, свързва



приблизително три- и седемкратно нарастване в равновесните AUC и C_{max} на розувастатин. Съвместната употреба на розувастатин и някои протеазни инхибитори може да се обсъди след внимателно обмисляне на дозата на розувастатин, на база на очакваното увеличение на експозицията на розувастатин (виж 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 на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия.

Гемфиброзил, фенофибрат и останалите медикаменти от групата на фибратите и липидопонижаващите дози (в дози ≥ 1 g на ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на мнопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб: Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-кратно повишение на площта под кривата (AUC) на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между тях, което да има за резултат нежелани реакции (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 розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Еритромицин: Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на AUC₍₀₋₁₎ и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приема на еритромицин.

Ензими от системата на цитохром P450: Резултати от проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение към това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия резултат от цитохром P450-медирания метаболизъм 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 креатинфосфокиназа и рабдомиолиза.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също таблица 1): Когато е необходимо да се прилага розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на последния трябва да се коригират. 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 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, например 20 mg доза розувастатин с гемфиброзил (1,9-кратно увеличение), и доза от 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир /ритонавир (3,1-кратно увеличение).

Ако се забележи, че лекарственият продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от пет пъти, не е необходимо началната доза да бъде намалена, но трябва да се обърне внимание, ако дозата е възстат се повиши над 20 mg.

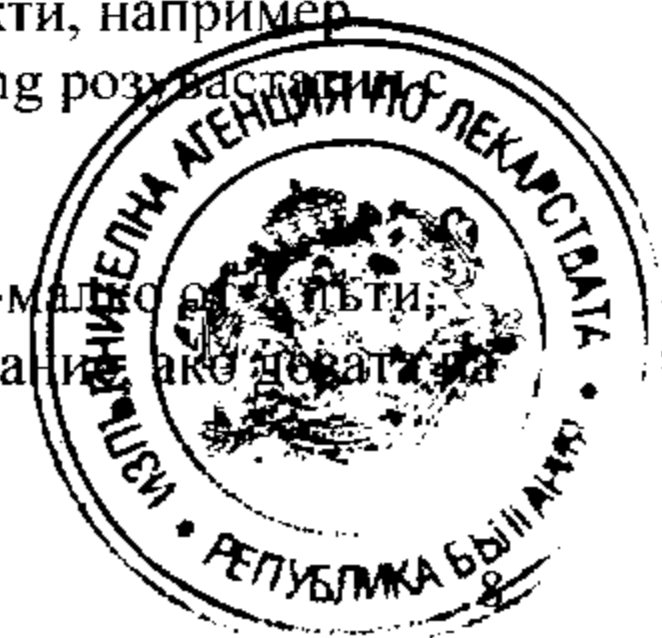


Таблица 1.

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/велпастасвир/воксилапревир (400 mg/100 mg/100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, еднократна доза	7.4-пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7.1-пъти ↑
Даролутамид 600 mg два пъти на ден, 5 дни	5 mg, еднократна доза	5.2-пъти ↑
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3.8-пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3.1-пъти ↑
Велпастасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2.7-пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2.6-пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2.3-пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2.2-пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2.1-пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1.9-пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1.6-пъти ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1.5-пъти ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1.4-пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1.4-пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1.4-пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1.2-пъти ↑**
Понижаване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20 % ↓
Баикалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47 % ↓



* Данните, посочени като x пъти промяна представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика отнесен на самостоятелното приложение на розувастатин. Повишаването е представено като „↑”, без промяна като „↔”, понижението като „↓”.

** Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение
AUC = площ под кривата (area under curve)

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg, приложен за 7 дни; Фенофибрат 67 mg, приложен за 7 дни, три пъти дневно; Флуконазол 200 mg, приложен за 11 дни, веднъж дневно; Фосампревир 700 mg/ритонавир 100 mg, приложени за 8 дни, два пъти дневно; Кетоконазол 200 mg, приложен за 7 дни, два пъти дневно; Рифампин 450 mg, приложен за 7 дни, веднъж дневно; Силимарин 140 mg, приложен за 5 дни, три пъти дневно.

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 (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишение на международното нормализирано отношение (International Normalised Ratio, INR). Прекъсването на лечението или намаляване на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия: Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия.

Ето защо взаимодействието, описано по-горе, не трябва да бъде изключено като вероятно. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била толерирана добре.

Други лекарствени продукти:

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

Фузидова киселина: Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде увеличен при едновременното прилагане на фузидова киселина системно и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или от двата типа) засега не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с няколко фатални случая) при пациенти, получавали тази комбинация. Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. **Вижте също точка 4.4.**

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Возустат е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.



Холестеролът и други продукти на холестерол биосинтезата са важни за развитието на плода. Ето защо потенциалният риск от инхибиране на HMG -CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Няма установени данни за екскреция в млякото при хората (вж. точка 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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 е съобразена със следната конвенция: Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); 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 ¹				
Психични нарушения					депресия
Нарушения на нервната система	главоболие, световъртеж			полиневропатия загуба на памет	периферна невропатия на ръцете и краката



					инсомния и кошмари), миастения гравис
Нарушения на очите					очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	констипация, гадене, абдоминални болки		панкреатит		диария
Хепатобилиарни 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 система и съединителната тъкан	миалгия		миопатия (вкл. миозит) и рабдомиолиза, лупусоподобен синдром, разкъсване на мускул	артралгия	имуномедирана некротизираща миопатия нарушение на сухожилието, понякога с усложнение от разкъсване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения				едем

¹ Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, артериална 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 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 доказано да предшества остро и прогресивно бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните опити и постмаркетинговите проучвания до сега не е установена причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

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

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

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

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

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (основно - увеличени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза от 40 mg.

Следните нежелани събития са наблюдавани при някои статини:

- Сексуална дисфункция
- Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация: В клинично проучване на деца и юноши, приемащи розувастатин за 52 седмици, повишаване на СК > 10xULN и мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа активност са наблюдавани по-често, в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.4).

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 на:

Изпълнителната агенция по лекарствата,
ул. „Дамян Груев“ № 8,
1303 София,
тел.: +35928903417,
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: 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. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органа, 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. По този начин розувастатин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, неHDL-холестерола, VLDL-холестерола, VLDL-триглицеридите и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-холестерол/HDL-холестерол, общ холестерол/HDL-холестерол и неHDL-холестерол/HDL-холестерол и ApoB/ApoA-I.

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

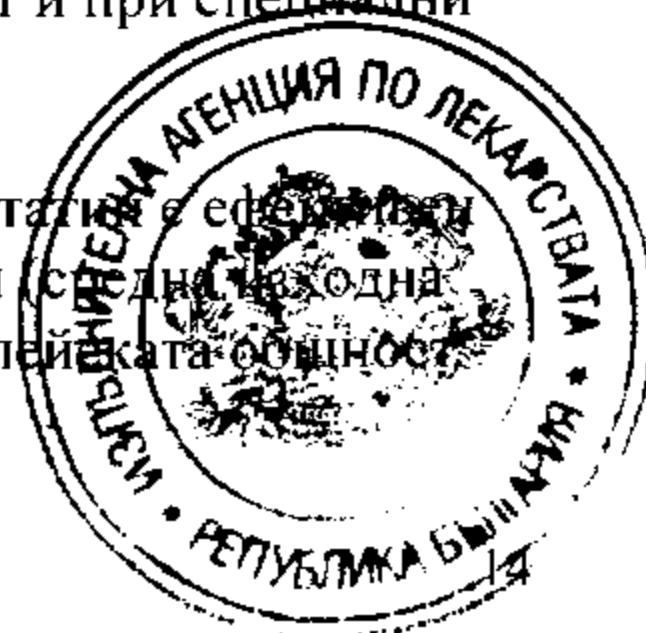
Доза	N	LDL-холестерол	Общ холестерол	HDL-холестерол	TG	неHDL-холестерол	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

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

Клинична ефикасност и безопасност

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

Обобщените данни от III фаза на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациентите с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-холестерола 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-холестерола (< 3 mmol/l) според EAS.

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

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациента) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са отчетени резултатите от приемане на 20-40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-холестерола 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-холестерола 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 g) и със среден LDL-холестерол 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на дебелината на каротидната интима медия (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 [(0,12% /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 сърдечно-съдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемиа с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването „Обосновка използването на статини при първична превенция: интервенционално проучване за оценка на розувастатин“ (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)*) е оценен ефектът на розувастатин при настъпване на значими атеросклеротични сърдечно-съдови събития при 17 802 мъже (50 години) и жени (60 години).

Участниците в изследването са били разпределени рандомизирано на плацебо (N = 8901) или розувастатин 20 mg веднъж дневно (N = 8901) и са проследени със средна продължителност от 2 години.

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

При post-hoc анализи на високорискова подгрупа лица с изходен резултат по скалата за оценка на риска по Framingham > 20% (1558 лица) се наблюдава значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,028) при лечение с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаление на риска в честотата на събитията на 1000 пациенто-години е 8,8. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група (p = 0,193). При post-hoc анализи на високорискова подгрупа лица с изходен резултат по скалата за оценка на риска по SCORE 5% (екстраполиран, за да се включат лица над 65 години) се наблюдава значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда (p = 0,0003) при лечение с розувастатин в сравнение с плацебо.



Абсолютното намаление на риска в честотата на събитията на 1000 пациенто-години е 5,1. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група ($p = 0,076$).

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

Педнатрична популация

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

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

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

След 52 седмици на изследваното лечение не е установен никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 4.4).

Това проучване ($n=176$) не е предназначено за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито клинично проучване, с титриране на дозата до прицелната доза при 198 деца 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 пациенти на възраст 6 до 9 години ($n=64$) дозата може да се титрира до максимум 10 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст 10 до 17 години ($n=134$) до максимална доза 20 mg веднъж дневно.

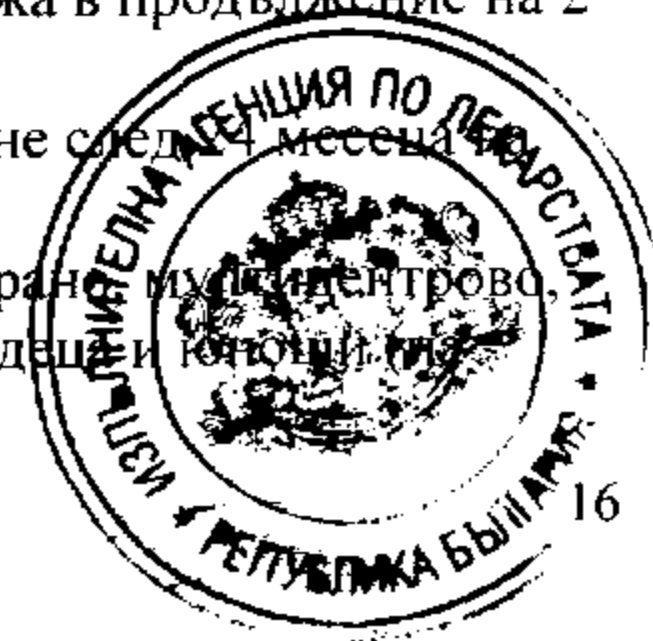
След 24 месеца на лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-холестерола спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-холестерола спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 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 съответно: 6 до <10, 10 до <14 и 14 < 18- годишни.

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-холестерол, общ холестерол, неHDL-холестерол, съотношенията LDL-холестерол/HDL-холестерол, общ холестерол/HDL-холестерол, триглицериди (TG)/HDL-холестерол, неHDL холестерол/HDL-холестерол, 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, BMI или половото съзряване след 24 месеца лечение (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано мултицентрово кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 14 деца и юноши на



възраст 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа. Проучването включва активна 4-седмична встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с плацебо и поддържащата 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването на терапия с езетимиб или афереза, продължават лечението си през целия период на проучването. Статистически значимо ($p=0,005$) намаление на LDL-холестерола (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Наблюдавани са статистически значими намаления в общия холестерол (20,1%, $p=0,003$), неHDL-холестерола (22,9%, $p=0,003$), и ApoB (17,1%, $p=0,024$). Понижаване също се наблюдава на триглицеридите, съотношенията LDL-холестерол/HDL-холестерол, общ холестерол/HDL-холестерол, неHDL-холестерол/HDL-холестерол и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо. Намалението на LDL-холестерола 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-нататъчно намаление на LDL-холестерола (8,0%), общия холестерол (6,7%) и неHDL-холестерола (7,4%) след 6-седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено проучване при 9 от тези пациенти на 20 mg розувастатин за не повече от 90 седмици, намаляването на LDL-холестерола 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 хиперхолестеролемиа, от отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе), процентното понижаване на LDL-холестерола (21,0%), общия холестерол (19,2%), и неHDL-холестерола (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 хиперхолестеролемиа.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

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

Елиминиране: Приблизително 90% от розувастатин се 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. Плазменният полуживот е около 19 часа.



Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коэффициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на редуктазата чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания 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 популации:

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

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

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

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

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, е свързана с транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с 521CC и ABCG2 с 421AA е свързан с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотипове SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с 421CC. Този специфичен генотип не е установен в клинична практика, но при пациенти, за които е известно че имат тези типове полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза Возустат.

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 пациента) показват, че експозицията при педиатричните 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 двугодишен период.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал.



Специфични тестове за въздействие върху hERG не са били оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са както следва: В проучвания за токсичност при многократни дози се наблюдават хистопатологични промени в черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин, при мишки, плъхове и в по-малка степен с последици в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това е наблюдавана тестикуларна токсичност при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност е доказана при плъхове, с намален размер и тегло на малките, както и с намалена преживяемост на поколенията, наблюдавано при токсични за майката дози, при системни експозиции, които са няколко пъти над терапевтичното ниво.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

целулоза микрокристална тип 102

лактоза монохидрат

кросповидон тип А

магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

лактоза монохидрат

хипромелоза (E464)

титанов диоксид (E 171)

триацетин (E1518)

алура червен алуминиев лак (E129)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PA/алуминий/ PVC // алуминиево фолио от 28, 30, 56, 98 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.,
ul. Szkolna nr 33, 95-054 Ksawerów,
Полша



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100575

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

Дата на първо разрешаване: 13 септември 2010 г.

Дата на последно подновяване: 14 декември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

