

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	2015023/27/25
Разрешение №	63581-3
ВГ/МА/МР	28-09-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Росста 10 mg филмирани таблетки
Rossta 10 mg film-coated tablets

Росста 20 mg филмирани таблетки
Rossta 20 mg film-coated tablets

Росста 40 mg филмирани таблетки
Rossta 40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Росста 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10,40 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 10 mg розувастатин (rosuvastatin);

Росста 20 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20,80 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 20 mg розувастатин (rosuvastatin);

Росста 40 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 41,6 mg розувастатин калций (rosuvastatin calcium), равняващ се на 40 mg розувастатин (rosuvastatin);

Помощни вещества с известно действие:

Всяка 10 mg филмирана таблетка съдържа 93,30 mg лактоза монохидрат, 0,057 mg алура червен АС алуминиев лак (E129), 0,0495 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110) и 0,1 mg лецитин (соя) (E322) (виж точка 4.4).

Всяка 20 mg филмирана таблетка съдържа 186,60 mg лактоза монохидрат, 0,114 mg алура червен АС алуминиев лак (E129), 0,099 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110) и 0,2 mg лецитин (соя) (E322) (виж точка 4.4).

Всяка 40 mg филмирана таблетка съдържа 181,05 mg лактоза монохидрат, 0,114 mg алура червен АС алуминиев лак (E129), 0,099 mg сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110) и 0,2 mg лецитин (соя) (E322) (виж точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Росста 10 mg филмирани таблетки са розови, с надпис 10 от едната страна, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 7,10 mm ($\pm 0,5$ mm).

Росста 20 mg филмирани таблетки са розови, с надпис 20 от едната страна, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 9,10 mm ($\pm 0,5$ mm).

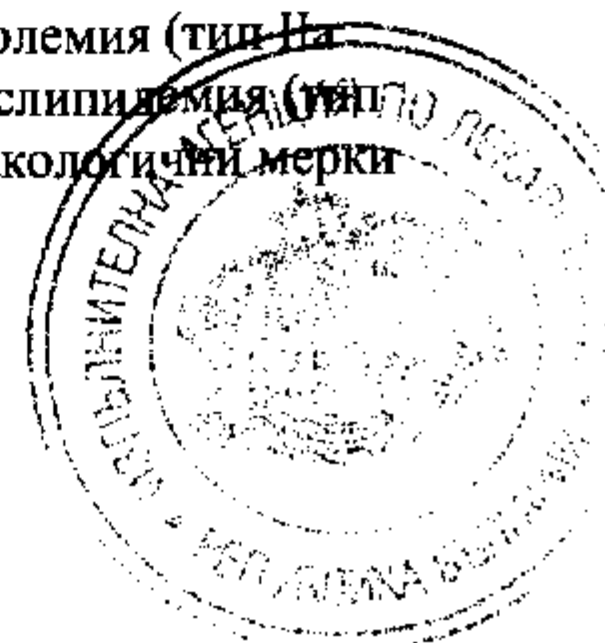
Росста 40 mg филмирани таблетки са розови, с надпис 40 от едната страна, елипсовидни, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с размер 11,70 mm ($\pm 0,5$ mm) на дължина и 7,10 mm ($\pm 0,5$ mm) на ширина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца 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 (като физически упражнения, намаляване на теглото) не е задоволителен.



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

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Изборът на дозировки зависи от индивидуалните терапевтични цели, определени от препоръки на съвременните консенсусни ръководства за контрол на холестеролемията.

Дозировка

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчваната 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 съобщаване на нежелани реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските (вж. точка 4.8), последното титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия, с висок сърдечно-съдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не постигат желаното ниво на холестерол при лечение с 20 mg и при които ще се прави рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

Превенция на сърдечно-съдови събития

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

Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

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



розувастатин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа

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

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно, в зависимост от възрастта, теглото и предшестващата употреба на статини. Титрирането до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва 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 се подложат на стандартна холестерол-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

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

Концентрацията от 40 mg не е подходяща за приложение при педиатрични пациенти.

Деца по-малки от 6 години

Безопасността и ефикасността на употреба при деца по-малки от 6 години не са проучвани. Следователно Росста не се препоръчва за употреба при деца под 6-годишна възраст.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се прилагат обичайните дози. При пациенти с умерено бъбречно увреждане препоръчваната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс под 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на розувастатин е противопоказна (вж. точка 4.3 и точка 5.2.).

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 тях трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса

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

Генетичен полиморфизъм

Известно е, че специфични видове генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишаване на експозицията на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациентите, за които е известно, че имат такъв специфичен вид 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 препоръчваната начална доза е 5 mg (вж. точка 4.4).

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

Този лекарствен продукт не е наличен в концентрация 5 mg, обаче тази концентрация трябва да



бъде налична от други притежатели на разрешения за употреба.

Съпътстваща терапия

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

Начин на приложение

Росста може да се прилага по всяко време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Росста е противопоказан:

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

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

- умерено по степен бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min);
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг медикамент от групата на инхибиторите на хидрокси-метил-глутарил-коензим А 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. точка 4.4, точка 4.5 и точка 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин – по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Няма доказателства тя да предшества излявата на остро или прогресивно бъбречно заболяване, вследствие на лекарствената употреба (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 третиран с 40 mg.

Скелетна мускулатура



Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими, особено при дози над 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им използване. Както при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, докладваната честота на рабдомиолиза, асоциирана с постмаркетингова употреба на розувастатин, е по-висока при дозировка 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 Росста трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (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 пъти допустима горна 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 допустима горна граница, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

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

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- установена мускулна токсичност към други 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 на розувастатин (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 горна граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се уведомяват задължително веднага да докладват за появата на 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 горна допустима граница) или мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори нивото на СК да е ≤ 5 пъти горна допустима граница). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или с алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза под наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми е неоснователно.

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

При клиничните изпитания 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, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това комбинацията между гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на 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. точки 4.5 и 4.8).

Росста не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение, се счита за основно лечение със статини, трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост. Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина, за системно приложение, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Росста и фузидова киселина, трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

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

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

Влияние върху черния дроб

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

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



Раса

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

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори, в комбинация с ритонавир. Трябва да се прецени както ползата от понижаване на липидите чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 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 доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на редовната грижа, провеждана при диабет. Този риск обаче се надделява от редуцията на васкуларния риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследява клинично и биохимично съгласно националните ръководства.

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

Педиатрична популация

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

В клинично проучване на деца и юноши, приемащи Розувастатин за 52 седмици, повишаване на СК > 10 x ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са докладвани по-често в сравнение с наблюденията от клинични проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Непоносимост към лактоза

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

Лецитин (соя)

Този лекарствен продукт съдържа соев лецитин. Ако пациентът е алергичен към фъстъци или соя, не трябва да използва този лекарствен продукт (вж. точка 4.3).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин



Инхибитори на транспортните протеини

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

Циклоспорин

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

Протеазни инхибитори

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

Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

Едновременно 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 миопатия при комбиниране с инхибитори на хидрокси-метил-глутарил-коензим А редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат появата на това усложнение и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременен прием на фибрати (вж. точка 4.3 и точка 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб

Едновременният прием на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти повишение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб, което да има за резултат нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди

Едновременното приложение на розувастатин и 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 и 30% намаление на C_{max} на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приемането на еритромицин.

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.

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. Розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия, резултат от цитохром P450-медиран 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).

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

Когато е необходимо да се прилага Росста едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на Росста трябва да се коригират. Започва се с доза на розувастатин от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза на Росста трябва да се коригира, така че очакваната експозиция на розувастатин няма вероятност да надвиши тази на 40 mg дневна доза Росста, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, напр. доза от 20 mg Росста с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) до доза от 10 mg Росста с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1 пъти повишение).

Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикуваните клинични изпитвания.

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, 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 ↑



Дуранавир 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 наличен	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 ↑**
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 8 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти на ден, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти на ден, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
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% ↓

*Предоставените данни, като x-пъти е просто съотношение между едновременното приложение с розувастатин и розувастатин, прилаган самостоятелно. Данните, предоставени като % промяна представляват разликата в % при самостоятелното прилагане на розувастатин. Растежът е обозначен с „↑“ без промяна с „↔“, намаляването с „↓“.

**Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение.

Ефект на розувастатин върху едновременно прилагани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (International Normalized 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 широко прилагана при 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 лекарствени взаимодействия с розувастатин. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременната употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е необходима, лечението с розувастатин трябва да бъде прекъснато по време на периода на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Росста е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Бременност

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

Фертилитет

Жени в детеродна възраст трябва да използват ефективни методи за контрацепция.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

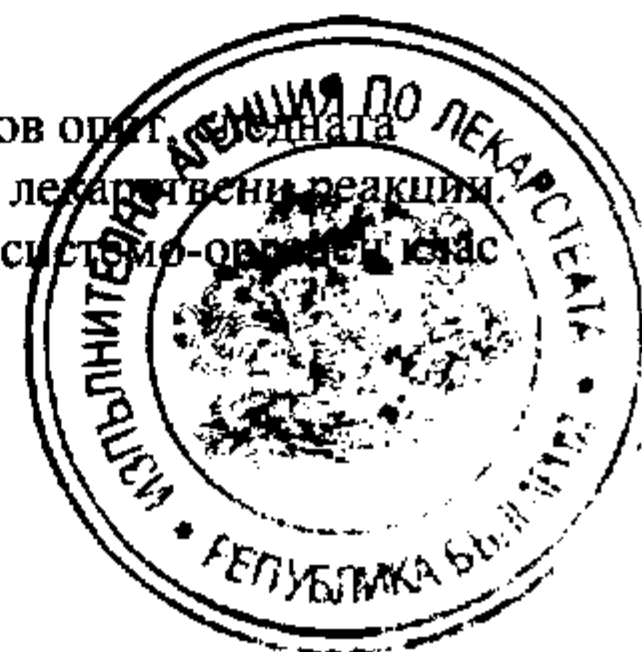
Не са провеждани проучвания за установяване на влиянието на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въз основа на фармакодинамичните свойства не се очаква Росста да повлияе неблагоприятно тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че приемането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

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 системно-органен клас



(СОК).

Честотата на нежеланите събития е съобразена със следната скала: чести ($> 1/100$, $< 1/10$); нечести ($> 1/1000$, $< 1/100$); редки ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$). неустановена честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 2. Нежелани реакции въз основа на данни от клинични проучвания и опит след пускане на пазара

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакция на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет ¹				
Психиатрични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване			Полиневропатия, Загуба на памет	Периферна невропатия, Нарушения на съня (вкл. инсомния и кошмари), Миастения гравис
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Констипация, Гадене, Коремна болка		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансаминази	Жълтеница, Хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруратус, Обрив, Уртикария			Синдром на Stevens-Johnson, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната	Миалгия		Миопатия (включително миозит),	Артралгия	Нарушения на сухожилията.



система и съединителната тъкан			Рабдомиолиза, Лупус-подобен синдром, Руптура на мускула		понякога усложнени от руптура, Имунно-медирана некротизираща миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Нарушения на очите					Очна миастения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Едем
¹ Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесна маса > 30 kg/m ² , повишени стойности на триглицеридите. анамнеза за хипертония).					

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

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 mg и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или 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 постмаркетинговите проучвания, досега 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 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 над 20 mg.

Увеличение на нивото на СК вследствие на увеличение на дозата е наблюдавано при малък брой пациенти на розувастатин: множество 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).

Ефект върху черния дроб



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

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

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

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

Педиатрична популация

В едно 52-седмично клинично проучване повишаване на креатинкиназата > 10 x ULN и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често при деца и юноши, в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В друг аспект, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

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-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 чернодробния синтез 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 на HDL-C, VLDL-C, VLDL+TG и ApoB на LDL-C, увеличава ApoA-I (вж. Таблица 1). Розувастатин понижава и съотношенията на LDL-C/HDL-C,



общ C/HDL-C и 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 с розувастатин се забелязва до 1 седмица от началото на терапията и 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-ата 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 расовата 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 мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, са лекувани с 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение), LDL-C намалява с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-C според EAS (< 3 mmol/l).

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

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

В мултицентрово, двойносляпо, 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 Юг) и със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване на OMT (Carotid ultima Media Thickness), са 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 на групата на розувастатин е -0,0014 mm/година (-12%/година – несигнификантно) в сравнение с плацебо-групата с прогресия +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 хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).



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

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

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

При post-hoc анализ на високорискова група лица с базисен риск по Фрамингам $> 20\%$ (1558 лица) се наблюдава значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p = 0,028$) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията за 1000 пациенто-години е 8,8. Тоталната смъртност е непроменена в тази високорискова група ($p = 0,193$). При post-hoc анализ на високорискова подгрупа лица (9302 лица общо) с изходна оценка на риска $> 5\%$ (екстраполиран да включи лица над 65 години) се констатира значителна редукция в комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p = 0,0003$) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редукция на риска в нивото на събитията е 5,1 за 1000 пациенто-години. Тоталната смъртност е непроменена в тази високорискова група ($p = 0,076$).

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

Педиатрична популация

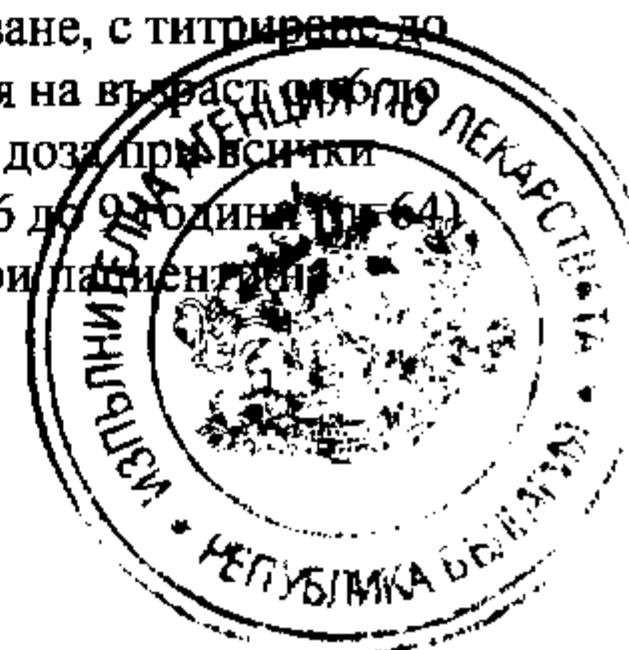
При проведено двойносляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване ($n = 176$, 97 от мъжки пол и 79 от женски пол), последвано от 40-седмична открита фаза с титриране на дозата на розувастатин ($n=173$, 96 от мъжки пол и 77 от женски пол), пациенти на възраст 10-17 години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

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

В края на 40-седмичното, открито, целящо титриране, проучване, при дози до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) постигат целта за LDL холестерол под 2,8 mmol/l.

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

Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно, открито клинично проучване, с титриране 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 при всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациенти на възраст от 6 до 9 години (до 64) дозата може да се титрира до максималната доза 10 mg веднъж дневно, а при пациентите



възраст от 10 до 17 години (n=134) до максималната доза 20 mg веднъж дневно.

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

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

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

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно, спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична начална фаза на диета, по време на която пациентите се лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, предшествана или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и поддържаща 12-седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които се включват 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) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, в сравнение с плацебо. Наблюдавани са статистически значими намаления на общия холестерол (20,1 %, p=0,003), HDL-C (22,9 %, p=0,003) и ApoB (17,1 %, p=0,024). Намаление също се наблюдава на TC, LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, поп-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,%). Общ-С (6,7%) и не- HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

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

При 7-те оценявани деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе), процентното понижение на LDL-C (21,0 %), общ С (19,2 %) и поп-HDL-C (21,0 %) от изходното ниво, след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg, е в съответствие с тези, наблюдавани в посочено по-горе проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ розувастатин при всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на хомизиготна фамилна хиперхолестеролемия, 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-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, участващ в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-десметил и лактон. N-десметил е около 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактон се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA 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. Плазменият полуживот е около 19 часа.

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

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-десметил метаболит. Лицата с тежко увреждане обаче (креатининов клирънс < 30 ml/min) 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.



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.

Генетичен полиморфизъм

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, включва транспортерни протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) има риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA е свързан с по-висока експозиция (AUC) на розувастатин в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Този специфичен генотип не се установява в клиничната практика, но за пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация

Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при 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 специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения, вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение се наблюдава токсичност, засягаща тестисите при маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при матернотоксични дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Натриев карбонат (безводен)
Кросповидон (Type A)
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Поливинил алкохол
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Лецитин (соя) (E322)
Ксантанова гума



Сънсет жълт FCF алуминиев лак (E110)
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Алура червен АС алуминиев лак (E129)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхраняват при температура под 30 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистер в картонена опаковка.
Размер на опаковката: 28 или 30 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
Бул. ”Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Росста 10 mg - Per. №: 2015123
Росста 20 mg - Per. №: 2015124
Росста 40 mg - Per. №: 2015125

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

Дата на първо разрешение за употреба: 21.04.2015
Дата на последно подновяване: 24.06.2020 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни, 2023

