

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ромазик 15 mg филмирани таблетки  
Ромазик 30 mg филмирани таблетки

Romazic 15 mg film-coated tablets  
Romazic 30 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020019/50
Разрешение №	ВГ/МА/МР - 66756-7, 10-10-2024
Одобрение №	✓

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ромазик 15 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 15 mg розувастатин (rosuvastatin), (като розувастатин калций), (as rosuvastatin calcium).

Ромазик 30 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 30 mg розувастатин (rosuvastatin), (като розувастатин калций), (as rosuvastatin calcium).

Romazic 15 mg film-coated tablets:

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Ромазик 30 mg филмирани таблетки:

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Ромазик 15 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 124,717 mg лактоза монохидрат

Ромазик 30 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 249,435 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ромазик 15 mg филмирани таблетки: бели или почти бели, продълговати и двойноизпъкнали филмирани таблетки, гравирани с "15" от едната страна.

Ромазик 30 mg филмирани таблетки: бели или почти бели, продълговати и двойноизпъкнали филмирани таблетки, гравирани с "30" от едната страна и с делителна черта от другата.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, младежи и деца на или над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип IIa) 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, младежи 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.

##### Профилактика на сърдечносъдови инциденти



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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечението, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна холестерол-понижаваща диета, която трябва да продължи и по време на лечението. Дозата трябва да се индивидуализира в зависимост от целта на лечението и отговора на пациента, като се използват актуалните консенсусни препоръки.

Ромазик може да се приема по всяко време на деня, с или без храна.

##### Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално веднъж дневно, както при пациенти, които не са приемали статини, така и при преминаване от друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Изборът на начална доза зависи от нивото на серумния холестерол, бъдещия сърдечносъдов риск и потенциалния риск от поява на нежелани лекарствени реакции (вж. по-долу). При необходимост дозата може да се коригира като след 4 седмици се премине на следващото дозово ниво (вж. точка 5.1). Предвид повишената честота на докладване на нежелани реакции при доза от 40 mg в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), последно титриране до доза 30 mg или до максималната доза от 40 mg трябва да се предприема само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (особено тези с фамилна хиперхолестеролемия), които не достигат прицелните ниша на холестерола при лечение с 20 mg и при които ще се провежда рутинно проследяване в хода на лечението (вж. точка 4.4). При започване на лечение с 30 mg или 40 mg се препоръчва постоянно наблюдение на пациента от специалист.

##### Профилактика на сърдечносъдови инциденти

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

##### Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

##### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

- При деца от 6 до 9-годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайния обхват на дозата е 5-10 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 10 mg не са проучвани при тази популация.
- При деца от 10 до 17-годишна възраст с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайния обхват на дозата е 5-20 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 20 mg не са проучвани при тази популация.

Трябва да се провежда титриране до максималната доза от 20 mg дневно, съгласно индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както се препоръчва в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и младежите трябва да се подложат на стандартна холестерол-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечението с розувастатин

##### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца и младежи на възраст 6 до 17 години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия препоръчаната максимална доза е 20 mg дневно.

Началната доза е 5-10 mg перорално веднъж дневно в зависимост от възрастта, теглото и предшестващия статин.



Титрирането до максималната доза от 20 mg дневно 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 младежите 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.

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

Дози от 30 mg и 40 mg розувастатин не са подходящи да употреба при педиатрични пациенти.

#### Деца по-малки от 6 години

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

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

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

#### Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция. При пациенти с умерено увреждане препоръчителната начална доза е 5 mg на бъбречната функция (креатининов клирънс < 60 ml/min). Дози от 30 mg и 40 mg са противопоказани при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция. Употребата на розувастатин при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция е противопоказана за всички дозировки (вж. точки 4.3 и 5.2)

#### Дозирание при пациенти с увреждане на чернодробната функция:

Не е наблюдавана повишена системна експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh, равна на 7 или по-ниска. Въпреки това повишена системна експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се предприеме и оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Липсва опит при пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### Раса

При пациенти от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти дози от 30 mg и 40 mg са противопоказани.

#### Генетичен полиморфизъм

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

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

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

При някои от тези пациенти е противопоказано приложението на дози от 30 mg и 40 mg (вж. точка 4.3).

#### Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин е приложен едновременно с някои медицински продукти, които могат да повишат плазмената му концентрация поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир и атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вижте точки 4.4. и 4.5). Когато е възможно трябва да се обсъди алтернативно лечение и ако е необходимо, да се прекрати временно лечението с розувастатин. В случаите, когато едновременното прилагане на тези медицински продукти с розувастатин е неизбежно,



трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск от едновременното лечение и дозирането на розувастатин (вж. точка 4.5).

### 4.3 Противопоказания

Розувастатин е противопоказан:

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

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

Такива фактори са:

- умерено по степен увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 60 ml/min)
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за проява на мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива
- пациенти с азиатски произход
- съпътстващо приложение на фибрати.

(Вижте точки 4.4, 4.5 и 5.2).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

#### Влияние върху бъбреците

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 данни дали протеинурията има прогностичен характер за 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. По време на рутинното проследяване на пациенти, обичайно третирани с дози от 30 mg и 40 mg, трябва да се прави и оценка на бъбречната функция.

#### Влияние върху скелетната мускулатура

Съобщавани са ефекти върху скелетната мускулатура в това число миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза при приложение на всички дозови режими с розувастатин, особено при дози над 20 mg.

Много рядко са съобщавани случаи на рабдомиолиза при употреба на езетимиб в комбинация с инхибитор на HMG-CoA редуктазата. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при комбинираното им прилагане.



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

#### *Изследване на креатинкиназата*

Креатинкиназата (СК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличие на друга правдоподобна причина за увеличение на СК, която може да затрудни интерпретацията на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено на изходно ниво (> 5 пъти над горната референтна граница), трябва да се извърши повторен тест за потвърждаване в рамките на 5-7 дни. Ако се потвърди изходното ниво на СК > 5 пъти над ULN, лечението не трябва да се започва.

#### *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:

- увреждане на бъбречната функция
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно нарушение
- анамнеза за проява на мускулна токсичност към друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- възраст над 70 години
- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- съпътстващо приложение на фибрати

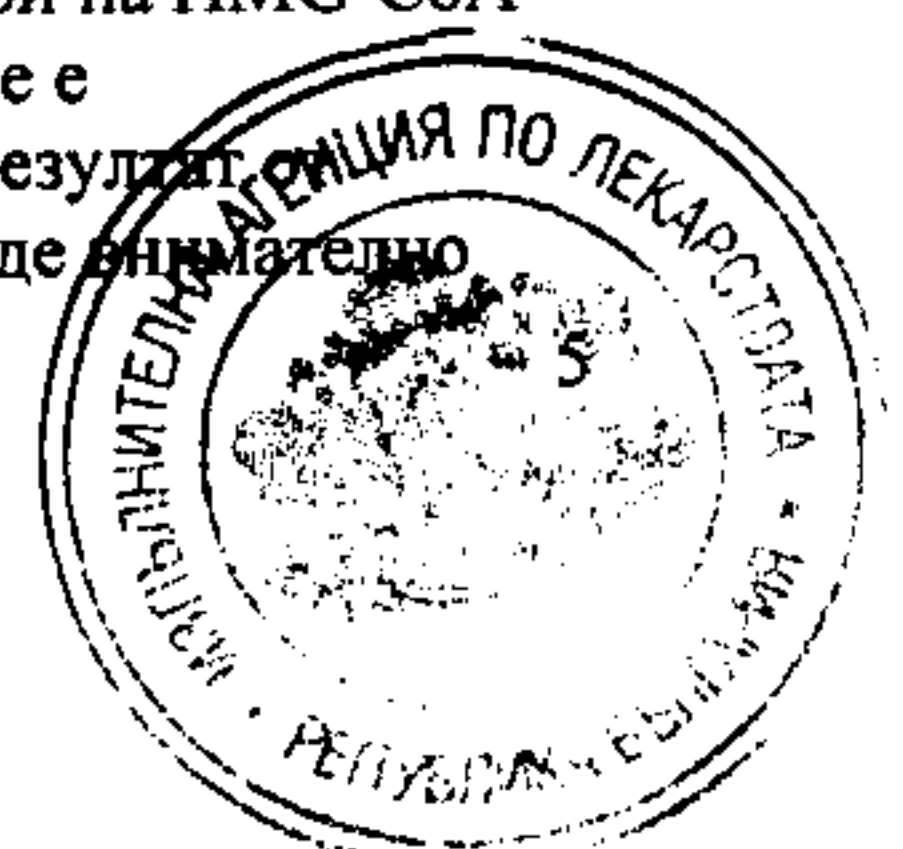
При такива пациенти рискът от лечението трябва да се съобрази с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти над горната референтна граница), лечението не трябва да започва.

Дози от 30 mg и 40 mg са противопоказани при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Вижте точка 4.3.

#### *По време на лечението*

Пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за появата на необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се изследва нивото на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти над ULN) или мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт по време на обичайната активност (дори нивото на СК да е  $\leq 5$  пъти над ULN). Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за възобновяване на лечението с розувастатин или с алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, прилаган под наблюдение в най-ниска доза. Рутинното мониториране на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Много рядко има съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ се характеризира клинично със слабост на проксималната мускулатура и повишена серумна креатининкиназа, което продължава въпреки прекратяване на лечението със статин.

По време на клиничните изпитвания при малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение не са получени данни за увеличаване на ефектите върху скелетната мускулатура. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включващи гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от появата на миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това комбинацията между розувастатин и гемфиброзил не е препоръчителна. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива в резултат от комбинираното приемане на розувастатин с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно



преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. При дози от 30 mg и 40 mg съпътстващото лечение с фибрати е противопоказано (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ромазик не трябва да се прилага едновременно със системно лечение с фузидова киселина или в 7-дневен период след спирането му. При пациенти, при които системното използване на фузидова киселина е абсолютно необходимо, лечението със статини трябва да се прекрати по време на лечението със фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (вкл. някои фатални) при пациенти, получаващи в комбинация фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска консултация веднага, ако почувстват симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статин може да бъде започнато отново седем дни след последната доза фузидова киселина.

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

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

#### Влияние върху черния дроб

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или имат анамнеза за заболяване на черния дроб.

Препоръчително е да се направят изследвания за оценка на функцията на черния дроб преди и 3 месеца след започване на лечението. Розувастатин трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена, ако нивото на серумните трансминази надвишава 3 пъти горната референтна граница. Съобщената честота на сериозни нежелани реакции от страна на черния дроб, (състоящи се основно в увеличени трансминази) по време на постмаркетинговата употреба е по-висока при дозата от 40 mg.

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

#### Раса

При пациенти от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция, в сравнение с тези от кавказка раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

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

#### Интерстициална белодробна болест

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



### Захарен диабет (Diabetes mellitus)

Някои данни предполагат, че групата на статините повишава кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитието на диабет може да доведат до ниво на хипергликемия, изискващо предприемането на подходящи мерки. Този риск, обаче, се компенсира от намаляването на съдовия риск при статините, поради което не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично съгласно националните препоръки.

В проучването JUPITER, съобщаваната обща честота на захарен диабет е била 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно 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 Ромазик 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 Ромазик, лечението с това лекарство 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 Tanner при педиатрични пациенти на възраст 6 до 17 години приемащи розувастатин е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1).

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

### Непоносимост към лактоза

Пациенти с редки наследствени дефекти като непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### Други помощни вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

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

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

#### Инхибитори на транспортните протеини

Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително на транспортера на чернодробния захват OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези 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 и Таблица 1).

#### Циклоспорин



При съпътстващо приложение на розувастатин и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, едновременно получаващи циклоспорин (вж. точка 4.3).

Съпътстващото приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

#### Протеазни инхибитори

Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) по време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, се асоциира с приблизително трикратно нарастване 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 розувастатин, въз основа на очакваното повишение на експозицията му (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

#### Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

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

Въз основа на данни от фармакокинетични проучвания за специфични лекарствени взаимодействия, не се очаква взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия.

Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози (в дози > или равни на 1 g/ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от появата на миопатия при комбиниране с инхибитори на HMG-CoA (хидроксиметил-глутарил-коензим А) редуктазата, вероятно поради факта, че те могат да предизвикат появата на миопатия и при монотерапия. Дозата от 40 mg е противопоказана при съпътстващо лечение с фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението трябва да започне с доза от 5 mg.

#### Езетимиб

Съпътстващата употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2кратно повишение на AUC на розувастатин при хиперхолестеролемични пациенти (Таблица 1). Това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб, което да има като 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 розувастатина с около 50%.

Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

#### Еритромицин

Съпътстващата употреба на розувастатин и еритромицин е довела до намаляване с 20% на AUC и с 30% на  $C_{max}$  на розувастатин. Взаимодействието може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приемането на еритромицин.

#### Ензими от системата на цитохром P450

Резултати от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В прибавка розувастатин е лош субстрат на тези изоензими. Следователно, не се очакват лекарствени взаимодействия като резултат от цитохром P450-медириания метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

#### Тикагрелор





Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, повишавайки риска от натрупване на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи съпътстващата употреба на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишаване на нивото на СРК и рабдомиолиза.

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

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

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

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 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 ↑
Велпатасвир 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 дневно, 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 дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg BID, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	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 ↑**
Фосампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	



Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg три пъти дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, еднократна доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, еднократна доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 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 към самостоятелното приложение на розувастатин.  
Повишаването е посочено като "↑", без промяна като "↔", понижението като "↓".  
\*\* Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дозировки розувастатин. Таблицата представя най-значимото съотношение.  
OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири 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 повишаване на International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни случаи е желателно мониториране на INR.

#### Перорални контрацептиви/хормонзаместителна терапия

Съпътстващата употреба на перорални контрацептиви е довела до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат розувастатин и хормонзаместителна терапия. Ето защо взаимодействието, описано по-горе не може да бъде изключено. Въпреки това тази комбинация е била широко прилагана при жени по време на клинични изпитвания и е понасяна добре.

#### Други лекарствени продукти

##### Дигоксин:

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

##### Фузидова киселина

Не са провеждани проучвания върху взаимодействието между розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при едновременното прилагане на фузидова киселина (системно) и статини. Механизмът на това взаимодействие (бил той фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) не е известен досега. Има съобщения за рабдомиолиза (включително фатална) при пациенти, които са получавали тази комбинация.



Ако системно лечение с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да се прекрати, докато продължава лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### **Педиатрична популация**

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

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

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Тъй като холестеролът и другите продукти на холестероловата биосинтезата са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимствата от лечение по време на бременност. Проучванията при животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечението с това лекарство, приемът трябва да бъде преустановен незабавно.

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

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

Проучвания за установяване на влиянието на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини не са провеждани. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните му свойства, е малко вероятно розувастатин да повлияе неблагоприятно тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

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

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при розувастатин обикновено са леки и преходни. В контролирани клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са изброени нежелани лекарствени реакции за розувастатин, въз основа на данни от клинични проучвания и разширен постмаркетингов опит. Нежеланите реакции са класифицирани съобразно честотата и системно-органния клас.

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана съобразно следната конвенция: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Нежеланите реакции, въз основа на данни от клинични опит и постмаркетингови проучвания

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		



Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет <sup>1</sup>				
Психични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболие; замаяност			Полиневропатия; загуба на паметта	Периферна невропатия Нарушения на съня, включително инсомния и кошмари Миастения гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Констипация Гадене Абдоминална болка		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени трансаминази	Жълтеница хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив, уртикария			Синдром на Stevens-Johnson Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза  Лупус-подобен синдром  Разкъсване на мускулите	Артралгия	Нарушения в сухожилията, понякога усложнени с руптури Имуномедирана на некротизираща миопатия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Оток
<sup>1</sup> Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ , $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).					

Както при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, появата на нежелани лекарствени реакции изглежда е дозозависима.

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана установена с тест-лентички протеинурия, която е с предимно тубулен произход. При  $< 1\%$  от пациентите, приемащи 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg розувастатин са наблюдавани промени на количеството протеин в урината от отрицателен резултат или следи, към ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза от 20 mg.

В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните опити и пост-маркетинговите проучвания, до сега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

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

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Въздействия върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (вкл. миозит) и рядко – рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани при пациенти, лекувани с всички дози на розувастатин, особено с дози над 20 mg.

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

#### При употребата на някои статини са съобщавани следните нежелани реакции:

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

Съобщената честота на рабдомиолиза, сериозни събития, свързани с увреждане на бъбречната функция и сериозни събития, свързани с увреждане на чернодробната функция (състоящи се предимно в увеличени трансаминази), е по-висока при дозата от 40 mg.

#### Педиатрична популация

Повишаване на креатинкиназата  $> 10 \times \text{ULN}$  и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване на деца и младежи в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4). В други аспекти



профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и младежи в сравнение с възрастните.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране, специфично лечение няма. При предозиране, пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки, според нуждите. Трябва да се следят чернодробната функция и нивата на СК. Малко вероятно е, хемодиализата да бъде от полза.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** Инхибитори на HMG-CoA редуктазата  
**АТС код:** C10A A07

#### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатина е черния дроб, прицелният орган за намаляване нивото на холестерола.

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

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

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



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

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Обобщените данни от клиничните проучвания от фаза III показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациенти с тип IIa или IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-холестерол – около 4,8 mmol/L), според определените от Европейското Дружество по Атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998); около 80% от пациентите на 10 mg са достигнали желаните стойности на холестерол в LDL-холестерол (< 3 mmol/L), според EAS.

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

В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (вкл. 8 педиатрични) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20 – 40 mg розувастатин. Като цяло в групата средното понижение на в LDL-холестерола 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 увеличаване на нивото на HDL-холестерол, в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

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

В Обосновка за Приложението на Статини за Първична Профилактика: Интервенционално Проучване за Оценка на Розувастатин (JUPITER), е изследван ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични, сърдечносъдови инциденти при 17 802 мъже ( $\geq 50$  години) и жени ( $\geq 60$  години).

Разделени на случаен принцип, участниците в изследването приемали плацебо ( $n=8901$ ) или розувастатин по 20 mg веднъж на ден ( $n=8901$ ) в продължение на 2 години.

В сравнение с плацебо групата, при групата, приемаща розувастатин, концентрацията на LDL-холестерола е намаляла с 45% ( $p < 0,001$ ).



В post-hoc анализ на високо-рисквата подгрупа с изходен риск оценен по Framingham >20% (1558 изследвани) се наблюдава значително намаляване на комбинираната крайна цел включваща смъртни случаи в следствие на сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0.028$ ) при лечение с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаление на риска за 1000 пациенто-години беше 8.8. При тази високорискова група общата смъртност остава непроменена ( $p=0.193$ ). В post-hoc анализ на високо-рисквата подгрупа при субекти (общ брой 9302) с изходен SCORE риск  $\geq 5\%$  (екстраполиран, с цел включване на лица над 65-годишна възраст) показва значително намаляване на комбинираната крайна цел включваща сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0.0003$ ) при лечение с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска за честотата на събитията е 5,1 за 1000 пациенто-години. При тази високорискова група общата смъртност остава непроменена ( $p=0.076$ ).

При изследването JUPITER 6,6% от участниците, третирани с розувастатин и 6,2% от третирани плацебо са прекъснали изследването, поради възникване на нежелани реакции. Най-честите случаи на нежелани реакции, при които е прекъснато лечението са били: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремни болки (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите оплаквания с честота по-висока или равна на тази при плацебо са инфекция на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

В едно двойносляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване ( $n=176$ , 97 от мъжки пол и 79 от женски пол), последвано от 40-седмично ( $n=173$ , 96 от мъжки пол и 77 от женски пол), открито, фаза титриране на дозата на розувастатин, пациенти на възраст 10 до 17 години (стадий II-IV по Танер, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с фамилна хиперхолестеролемия са получавали розувастатин 5, 10 или 20 mg или плацебо дневно за 12 седмици и след това всички са получавали 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 били в стадии II, III, IV и V по Танер, съответно.

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

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

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

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

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





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

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

Розувастатин е изследван в двойносляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано кръстосано проучване с доза 20 mg, веднъж дневно срещу плацебо, при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична въвеждаща фаза с диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, кръстосана фаза, която се състои от 6-седмичен период на лечение 20 mg розувастатин, предшестван или следван от 6-седмичен период на плацебо и 12-седмична поддържаща фаза, по време на която всички пациенти са били лекувани с 20 mg розувастатин. Пациентите, които са започнали проучването на терапия с езетимиб или афереза я продължават по време на цялото проучване.

Наблюдавана е статистически значима ( $p=0.005$ ) редукция на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL или 2,2 mmol/L) след 6 седмичното лечение с 20 mg розувастатин спрямо плацебо. Наблюдавана е статистически значима редукция на Общ-С (20,1%,  $p=0,003$ ), non-HDL-C (22,9%,  $p=0,003$ ) и ApoB (17,1%,  $p=0.024$ ). Редукция се наблюдава също при TG, LDL-C/HDL-C, Общ-С/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C, и ApoB/ApoA-1 след 6 седмичното лечение с 20 mg розувастатин спрямо плацебо. Редукцията на LDL-C след 6 седмичното лечение с 20 mg розувастатин, което е последвало 6 седмичен период на плацебо, е била поддържана повече от 12 седмици на продължително лечение.

Един пациент е имал следваща редукция на LDL-C (8,0%), Общ-С (6,7%) и non-HDL-C (7,4%), последваща 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на разширено отворено лечение при 9 от тези пациенти с 20 mg розувастатин до 90 седмици редукцията на LDL-C е поддържана в рамките на -12,1% до -21,3%.

При 7 пациенти (деца и юноши с отчетени резултати) (на възраст от 8 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при отвореното проучване с форсирано титриране (вж. по-горе), процентната редукция на LDL-C (21,0%), Общ-С (19,2%) и non-HDL-C (21,0%) от изходната стойност след 6-седмично лечение с 20 mg розувастатин е била съвместима с тази, наблюдавана в споменатото преди проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

Розувастатин се поема основно от черният дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и клирънс на LDL-холестерола. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134L. Розувастатин е свързан с плазмените протеини, предимно с албумин, приблизително в 90%.



### Биотрансформация

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

### Елиминиране

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

### Линейност

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

### Специални групи пациенти

#### Възраст и пол

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

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания показват почти 2-кратно повишаване на средната AUC и  $C_{max}$  при пациентите от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с представителите на бялата раса. Азиато-индианците показват приблизително 1,3-кратно повишаване на средната AUC и  $C_{max}$ . Популационният фармакокинетичен анализ не показва клинично значими различия във фармакокинетиката между групите от бялата и черна раса.

#### Бъбречна недостатъчност

В клинично проучване при лица с различна степен на увреждане на бъбречната функция, лекото до умерено бъбречно увреждане не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Обаче лица с тежко увреждане на бъбречната функция ( $CrCl < 30$  ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и 9 пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

#### Чернодробна недостатъчност

В клинично проучване при лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по Child-Pugh 7 или по-ниска. Въпреки това, при двама пациенти с оценка по Child-Pugh 8 и 9 системната експозиция е била увеличена най-малко 2 пъти в сравнение с лица с по-ниска оценка по Child-Pugh. Няма опит при пациенти с оценка по Child-Pugh над 9.



### Генетичен полиморфизъм

Диспозицията на of HMG-CoA-редуктазните инхибитори, включително розувастатин включва OATP1B1 и BCRP транспортери. При пациентите с SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуален полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA се асоциира с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC генотиповете. Тези специфични генотипове не са установени в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска доза розувастатин.

### Педиатрична популация

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора, на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за ефектите върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: В проучвания за токсичност на многократните дози се наблюдават хистопатологични промени в черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин при мишки и плъхове, както и до по-малка степен с последици в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това, при по-високи дози е наблюдавана токсичност върху тестисите при маймуни и кучета. Налице е репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените размери и тегло на котилото и по намалената преживяемост на потомството. Тези резултати са наблюдавани при токсични за майката дози на системна експозиция няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев цитрат  
Кросповидон  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат

#### Покритие на таблетката

Хипромелоза  
Лактоза монохидрат  
Макрогол  
Триацетин  
Титанов диоксид (E 171)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.



### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

Al/ OPA/Al/PVC алуминиеви блистери.

30, 60, 90 таблетки

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.  
19 Pelplińska Street  
83-200 Starogard Gdański  
Полша

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

15 mg: 20200149

30 mg: 20200150

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

Дата на първо разрешаване: 17.09.2020

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

