

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тинтарос 5 mg филмирани таблетки
Tintaros 5 mg film-coated tablets

Тинтарос 10 mg филмирани таблетки
Tintaros 10 mg film-coated tablets

Тинтарос 20 mg филмирани таблетки
Tintaros 20 mg film-coated tablets

Тинтарос 40 mg филмирани таблетки
Tintaros 40 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110574/75/76/77
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	1510-13 / 23-03-2020
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Тинтарос 20 mg - Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*).

Тинтарос 40 mg - Всяка таблетка съдържа 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) като розувастатин калций (*rosuvastatin calcium*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 45,72 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 90,90 mg лактоза монохидрат и алура червен алуминиев лак (E 129).

Всяка таблетка от 20 mg съдържа 181,80 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 40 mg съдържа 233,00 mg лактоза монохидрат, 0,96 mg сънсет жълто алуминиев лак (E 110) и 0,74 mg понсо 4R (E 124).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките от 5 mg са кръгли, двойноизпъкнали, 6 mm в диаметър, жълтеникави, гравирани с „5” от едната страна.

Таблетките от 10 mg са кръгли, двойноизпъкнали, 7 mm в диаметър, бледорозови, гравирани с „10” от едната страна.

Таблетките от 20 mg са кръгли, двойноизпъкнали, 9 mm в диаметър, тъмнорозови, гравирани с „20” от едната страна.

Таблетките от 40 mg са кръгли, двойноизпъкнали, 10 mm в диаметър, червени, гравирани с „40” от едната страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

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

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

За 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

Дозировка

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Дозировката се определя от индивидуалните терапевтични цели и отговора на пациента, с помощта на препоръките на съвременните консенсусни ръководства.

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

Превенция на сърдечно-съдови събития

В проучване за предотвратяване на големи сърдечно-съдови събития използваната доза е 20 mg дневно (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Приложението при педиатрични пациенти трябва да се извършва 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 от 6 до 9 години с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайният дозов диапазон е 5 – 10 mg перорално веднъж дневно. Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 10 mg не са проучвани при тази популация.



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

При педиатрични пациенти титрирането трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост, както се препоръчва в насоките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да се подложат на стандартна холестероло-понижаваща диета, преди да се започне лечение с розувастатин; тази диета трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно, която се определя в зависимост от възрастта, телесното тегло и предходното използване на статини. При педиатрични пациенти титрирането до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се извършва в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта, както се препоръчва в ръководствата за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна холестероло-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; тази диета трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

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

Таблетките от 40 mg не са подходящи за приложение при педиатрични пациенти.

Деца под 6 години

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

Старческа възраст

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

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. При пациенти с умерено бъбречно увреждане, препоръчителната първоначална доза е 5 mg (креатининов клирънс < 60 ml/min). Дозировката от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, употребата на Тинтарос е противопоказана за всички дози (вж. точки 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 тези пациенти трябва да се предприеме оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма данни за пациенти с оценка по скалата на Child-Pugh над 9. Тинтарос е противопоказан при пациенти с активно чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Раса

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

Генетичен полиморфизъм

Доказано е, че генотипите SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията на розувастатин. При пациентите, за които е известно, че имат генотип



с.521СС или с.421АА, се препоръчва половината от обичайната препоръчителна доза и максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Дозировка при пациенти, предразположени към развитие на миопатия

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

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

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин, тикагрелор и определени 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 розувастатин. В случаи, при които не може да се избегне едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от едновременната терапия и коригиране на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Тинтарос е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза три пъти над горната граница на нормата (ULN);
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно комбинацията софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5);
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин;
- по време на бременност и 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 изразено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- анамнеза за поява на мускулно увреждане по време на лечение с друг лекарствен продукт от групата на инхибиторите на хидроксиметилглутарил-коензим А редуктазата (HMG-CoA) или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- състояния, при които може да се повиши плазменото ниво на лекарствения продукт;
- лица от азиатската раса;
- съпътстващо лечение с фибрати.

(Вижте точки 4.4, 4.5 и 5.2).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, а именно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията прогнозира остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни увреждания при постмаркетинговата употреба е по-висока при дозировка от 40 mg. Трябва да се направи оценка на бъбречната функция при рутинно проследяване на пациенти, лекувани с доза от 40 mg.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) са съобщавани при приложение на всички дозови режими розувастатин, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са докладвани при използването на езетимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо повишено внимание при комбинираното им използване.

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

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друга възможна алтернатива за увеличение на СК, което може да обърка тълкуването на резултата. Ако нивата на СК са значително повишени на изходно ниво (> 5 пъти горната граница на нормата) трябва да се направи тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 пъти горната граница на нормата, не трябва да се започва лечение.

Преди лечението

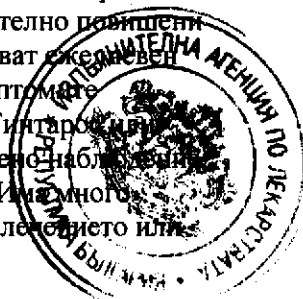
Както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Тинтарос филмирани таблетки трябва да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- анамнеза за 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 повишаване на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При подобни пациенти трябва да се предвиди съотношението риск/полза и се препоръчва те да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходните нива на СК са значително повишени (>5 пъти горната граница на нормата) не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват необясними мускулни болки, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени (> 5 пъти горната граница на нормата) или мускулните симптоми са тежки и причиняват едновременно дискомфорт (дори нивата на СК да са \leq 5 пъти горната граница на нормата). Ако симптомите отзвучат и нивото на СК се нормализира може да се помисли за повторно лечение с Тинтарос или алтернативен HMG-CoA инхибитор на редуктазата в най-ниска доза под непосредствено наблюдение. Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM), по време на лечението или



след спиране на статините, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, която персистира въпреки спиране на лечението със статини. Може да е необходимо допълнително невромускулно или серологично изследване. Може да се наложи лечение с имуносупресори.

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

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които Тинтарос е прилаган с друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и розувастатин не е препоръчителна. Ползата от допълнително снижаване 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).

Розувастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение е наложително, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани 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, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на розувастатин и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

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

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 (вж. точка 4.8). 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 Тинтарос 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 Тинтарос, лечението с Тинтарос не трябва никога да се подновява при този пациент.

Чернодробни ефекти

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Тинтарос трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб.

Препоръчително е да се направят изследвания на чернодробната функция и преди, и 3 месеца след започване на лечението. Тинтарос трябва да бъде преустановен или дозата трябва да се понижи, ако



нивото на серумните трансминази надвишава три пъти горната граница на нормата. Докладваната честота за сериозни чернодробни събития (свеждащи се главно до увеличени чернодробни трансминази) при постмаркетинговата употреба е по-висока при доза 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 Тинтарос.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват повишение на експозицията при пациентите от азиатската раса, в сравнение с тези от бялата раса (вж. точка 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 обмислят както ползата от липидопонижаване чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишена плазмена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с протеазни инхибитори, 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 статини трябва да бъде преустановена.

Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от диабет могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които са необходими специални грижи. Този риск, обаче, е незначителен в сравнение с понижението на съдовия риск и следователно, не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани едновременно клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.

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

Педиатрична популация

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

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

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.



Тинтарос 10 mg съдържа също:

Адура червено (E 129)

Може да предизвика алергични реакции.

Тинтарос 40 mg съдържа също:

Сънсет жълто FCF (E110)

Може да предизвика алергични реакции.

Понсо 4R (E 124)

Може да предизвика алергични реакции.

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 чернодробния β -глюкопротеин транспортер OATP1B1 и ефлуксияния транспортер BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни 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 (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които приемат едновременно циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Тикагрелор: Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, което води до 2,6-кратно увеличение на AUC на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се преценят ползите от предотвратяването на големи нежелани сърдечносъдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете при повишени плазмени концентрации на розувастатин.

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 в равновесните AUC₍₀₋₂₄₎ 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: Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не показват взаимодействие с фенофибрат, но е възможна поява на фармакодинамични взаимодействия. Гемфиброзил, фенофибрат и останалите лекарствени продукти 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 HMG-CoA 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. точки 4.3 и 4.4). При тези пациенти лечението също трябва да започне с 5 mg.

Езетимиб: Едновременното използване на 40 mg розувастатин и 10 mg езетимиб не води до промени в AUC и на двата продукта, когато се прилагат при здрави доброволци. Едновременното използване на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишение от 1,2 пъти на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Въпреки това, не може да се изключи

фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб, което да води до нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди: Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

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

Ензими от системата на цитохром P450: Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е лош субстрат за тези изоензими. Затова не се очакват лекарствени взаимодействия в резултат от цитохром P450-медирания метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4). Едновременният прием на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и розувастатин води до 28% увеличение на AUC на розувастатин. Това слабо увеличение не е клинично значимо. По тази причина лекарствени взаимодействия вследствие на метаболизъм, медиран от цитохром P450, не се очакват.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също и Таблица 1): Когато е необходимо да се прилага едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се коригират. На предписващите лекари се препоръчва да вземат предвид съответната лекарствена информация, когато обмислят прилагане на такива продукти заедно с розувастатин. Започва се с доза от 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвиши тази на дневна доза от 40 mg розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир/ритонавир (3,1 пъти повишение). Ако се наблюдава, че лекарствен продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на розувастатин се повиши над 20 mg.

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

Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg, единична доза	7,4 -пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти на ден до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1-пъти ↑
Даролутамид 600 mg два пъти на ден, 5 дни	5mg, единична доза	5,2-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, единична доза	3,1-пъти ↑



Роксадустат 200 mg през ден	10 mg, единична доза	2,9 -пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7-пъти ↑
Момелотиниб 200 mg веднъж дневно, 6 дни	10 mg, единична доза	2,7-пъти ↑
Тикагрелор 90 mg два пъти дневно, 2 дни	10 mg, единична доза	2,6-пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/дасабувир 400 mg два пъти на ден, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6-пъти ↑
Терифлуномид, Лефлуномид	Не е налична	2,5-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 ↑
Капматиниб 400 mg два пъти на ден	10 mg, единична доза	2,1-пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2-пъти ↑
Фостамантиниб 100 mg два пъти дневно	20 mg, единична доза	2,0-пъти ↑
Тафамидис 61 mg 2 пъти дневно на ден 1 и 2, последвано от веднъж дневно на ден 3 и 9	10 mg, единична доза	2,0-пъти ↑
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	1,9-пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9-пъти ↑

Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти

Дозов режим на взаимодействиращото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6-пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5-пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти на ден, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4-пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4-пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4-пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2-пъти ↑**

Понижаване на AUC на розувастатин

Дозов режим на взаимодействиращото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Банкалин 50 mg три пъти на ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓

* Данните, дадени като x-пъти промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна представляват %



разлика отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин.

Повишението е посочено като "↑", понижението като "↓".

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

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение:

алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти на ден; флуконазол 200 mg 11 дни приложение веднъж дневно; фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти на ден; кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти на ден; рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти на ден.

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 (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на международното нормализирано отношение (INR). Прекъсването на лечението или понижаване на дозата на титриране с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ): Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26 % и 34 %. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместителна терапия, ето защо, подобен ефект не трябва да бъде изключен като вероятен. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е била понесена 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: Проучвания за взаимодействията с розувастатин и фузидова киселина не са провеждани. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход).

Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Тинтарос е противопоказана по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Бременност

Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерола са важни за развитието на плода, 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



данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде преустановен незабавно.

Кърмене

Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин присъства в човешката кърма. Розувастатин се отделя в млякото на пълховете. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Розувастатин е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет

Няма известни ефекти върху фертилитета след употребата на розувастатин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Въз основа на данни от клинични проучвания и обширен постмаркетингов опит, в следващата таблица са представени профилът на нежеланите реакции на розувастатин. Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системо-органен клас (SOC).

Честотата на нежеланите събития е съобразена със следната скала:

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$);

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\,000$);

много редки ($< 1/10\ 000$),

с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Таблица 2. Нежелани реакции въз основа на данни от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Нарушения на ендокринната система	захарен диабет ¹				
Психични нарушения					депресия
Нарушения на нервната система	главоболие замайване			полиневропатия загуба на памет	периферна невропатия нарушения съня



					(включително безсъние и кошмари) миастения гравис
Нарушения на очите					очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					кашлица диспнея
Стомашно-чревни нарушения	запек гадене болка в корема		панкреатит		диария
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни 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) рабдомиолиза лупус- подобен синдром мускулна руптура	артралгия	имуно-медирана некротизираща миопатия нарушения на сухожилията, понякога усложнени от разкъсване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения				едем
¹ Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m ² , повишаване на триглицеридите, анамнеза за хипертония).					

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при < 1 % от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3 % от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението и не е доказано да предшества остро и прогресиращо бъбречно заболяване. От прегледа на данните при клиничните проучвания и постмаркетинговия



досега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

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

Ефекти върху скелетната мускулатура: Установени са въздействия върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, при пациенти, лекувани с розувастатин - във всички терапевтични дози, особено с дози над 20 mg.

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

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

Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:

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

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

Педиатрична популация: Повишаване на креатинкиназата > 10 пъти горната граница на нормата и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване 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 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.: 02 8903417, 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 проследяват. Малко е вероятно 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, скоростно ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат,



прекурсор на холестерола. Основно място на действие на розувастатин е черният дроб, органът, в който се извършва намаляване нивото на холестерол.

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

Фармакодинамични ефекти

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

Таблица 3. Дозозависим отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

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

Терапевтичен ефект се постига до 1 седмица от началото на терапията, а 90 % от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

Клинична ефикасност и безопасност

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

Обобщените данни от фаза III на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациентите с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-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 едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с розувастатин от 20 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 едно открито проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациента (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са отчетени резултатите от приемане на 20 - 40 mg розувастатин. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22 %.

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

В едно многоцентрово, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (METEOR), 984 пациента между 45 и 70 години с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано по Framingham риск < 10 % за 10 g) и със средни LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dL), но със субоптимални



атеросклероза, установена чрез измерване на CIMT (Carotid Intima Media Thickness), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или на плацебо за 2 години. Розувастатин значително е забавил прогресията на максималното CIMT на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо $-0,0145$ mm/година (95 % CI $-0,0196, -0,0093$; $p < 0,0001$). Промяната спрямо изходните стойности за розувастатин групата е $-0,0014$ mm/година ($-0,12$ %/година (незначително) в сравнение с плацебо групата с прогресия от $+0,0131$ mm/година ($1,12$ /година $p < 0,0001$)). Не е демонстрирана директна взаимовръзка между понижението на CIMT нивата и понижения риск от сърдечно-съдови събития. Популацията в проучването METEOR е с нисък риск от исхемична болест на сърцето и не е представителна за таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

В проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) е оценен ефектът на розувастатин върху възникването на събития на тежки атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години). На участниците в проучването рандомизирано е назначено плацебо ($n=8901$) или розувастатин 20 mg веднъж дневно ($n=8901$) и са проследени за среден период от 2 години. Концентрацията на LDL-холестерола е намалена с 45% ($p < 0,001$) в групата с розувастатин в сравнение с плацебо групата.

В post-hoc анализ на високо рискова подгрупа от пациенти (1 558 пациента) с изходен скор на риска по Framingham $>20\%$ се наблюдава сигнификантно намаляване в комбинираните крайни точки за сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p=0,028$) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Намаляването на абсолютния риск в честотата на събитията за 1 000 пациентогодини е 8,8. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група ($p=0,193$). В post-hoc анализ на високо рискова подгрупа от пациенти (9 302 пациенти общо) с изходно ниво на риск по SCORE $\geq 5\%$ (екстраполирана за включване на пациенти над 65 години) се наблюдава сигнификантно намаляване в комбинираните крайни точки за сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p=0,0003$) при лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Намаляването на абсолютния риск за честотата на събитията е 5,1 за 1 000 пациентогодини. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група ($p=0,076$).

В проучването JUPITER 6,6 % от лицата с розувастатин и 6,2 % от лицата с плацебо са прекратили приема на изследваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са: мигалгия (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 инфекция 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 мигалгия (7,6 % розувастатин, 6,6 % плацебо).

Педиатрична популация

В едно двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично изпитване ($n = 176$, 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 за титриране на дозата на розувастатин, пациенти на възраст 10 - 17 години (стадий II - IV по Танер, момичета поне 1 година след началото на менструацията) с хетерозиготна 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 изпитването приблизително 30 % от пациентите са 10 - 13 годишни и приблизително 17 %, 18 %, 40 % и 25 % са съответно в стадии II, III, IV и V по Танер.

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

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



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

Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито клинично проучване с титриране на дозата до желаната доза при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер <II - V). Началната доза при всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациентите на възраст от 6 до 9 години (n = 64) дозата може да се титрира до максимална доза 10 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст от 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 рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово кръстосано проучване при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия с доза от 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо. Проучването включва активна 4-седмична диета, последвана от фаза през която пациентите са лекувани с 10 mg розувастатин, фаза на кръстосано преминаване, състояща се от 6-седмичен период на лечение с 20 mg розувастатин, предшествана или последвана от 6-седмичен период на плацебо лечение и 12-седмична поддържаща фаза, през която всички пациенти са лекувани с 20 mg розувастатин. Пациентите, които са влезли в проучването на терапия с езетимиб или афереза, са продължили лечението през цялото проучване.

Наблюдавано е статистически значимо (p = 0,005) понижаване на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) след 6 седмично лечение с 20 mg розувастатин спрямо плацебо. Наблюдавани са също статистически значимо намаление на общия-C (20,1%, p = 0,003), nonHDL-C (22,9%, p = 0,003) и ApoB (17,1%, p = 0,024). Понижаване е наблюдавано също при TG, LDL-C /HDL-C, общ-C/HDL-C, не-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици лечение с 20 mg розувастатин спрямо плацебо. Намаляването на LDL-C след 6-седмично лечение с 20 mg розувастатин, последвано от 6-седмично лечение с плацебо се поддържа след продължително лечение от 12 седмици.

Един пациент е имал по-нататъшно понижаване на LDL-C (8,0%), общ-C (6,7%) и не-HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след повишаване на дозата.

По време на продължително открито лечение, с 20 mg розувастатин за не повече от 90 седмици при 9 от тези пациенти намалението на LDL-C се запазва в рамките на -12,1% до -21,3%.

При 7-те оценени деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) от откритото проучване за титриране на дозата, които са с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. по-горе), процентното намаление на LDL-C (21,0%), общия-C (19,2%) и не-HDL-C (21,0%) спрямо изходното ниво след 6 седмици лечение с 20 mg розувастатин е в съответствие с това, наблюдавано в гореспоменатото 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



профилактика на сърдечно-съдовите събития (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации се достигат 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20 %.

Разпределение

Розувастатин се поема екстензивно 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 с албумина, в около 90 %.

Биотрансформация

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10 %). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е лош субстрат за метаболизма чрез цитохром P450. CYP2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактон метаболитите. N-дезметил метаболитът е около 50 % по-слабо активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90 % от инхибиторното действие върху HMG-CoA редуктаза.

Елиминиране

Приблизително 90 % от розувастатин се елиминира като непроменено лекарство чрез фецеса (която се състои от резорбирано и нерезорбирано активно вещество), останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира непроменен в урината. Плазменният полуживот е около 19 часа. Плазменният полуживот не се удължава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7 %). Както при други инхибитори на редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

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

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци), се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и C_{max} , отколкото при индивиди от кавказката раса. При индийци е налице повишаване на AUC и C_{max} 1,3 пъти. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от кавказката и от черната раса няма клинично значими различия.

Бъбречно увреждане

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



розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50 % по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

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

Генетичен полиморфизъм

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин, включва транспортните протеини OATP1B1 и BCRP, кодирани от SLCO1B1 ген (OATP1B1) и ABCG2 ген (BCRP). Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA, са свързани с приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция (AUC) на розувастатин или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотипите SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипи (SLCO1B1 с.521CC или ABCG2 с.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност при многократно прилагане 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 по отношение на тестисите при маймуни и кучета при високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намаления брой, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при токсични за майката 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 тип 102
лактоза монохидрат
кросповидон тип А
магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

[Тинтарос 5 mg]
лактоза монохидрат
хипромелоза (Е 464)

BG/H/0143/001-004/18/029



титанов диоксид (E 171)
триацетин (E 1518)
хинолиново жълто алуминиев лак (E 104)

[Тинтарос 10 mg]
лактоза монохидрат
хипромелоза (E 464)
титанов диоксид (E 171)
триацетин (E 1518)
алура червен алуминиев лак (E 129)

[Тинтарос 20 mg]
лактоза монохидрат
хипромелоза (E 464)
титанов диоксид (E 171)
триацетин (E 1518)
кармин (E 120)

[Тинтарос 40 mg]
лактоза монохидрат
хипромелоза (E 464)
титанов диоксид (E 171)
триацетин (E 1518)
сънсет жълто алуминиев лак (E 110)
понсо 4R (E 124)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PA/AL/PVC/Al фолио по 7, 14, 28, 30, 56 и 98 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тинтарос 5 mg - рег. № 20110574
Тинтарос 10 mg - рег. № 20110575
Тинтарос 20 mg - рег. № 20110576
Тинтарос 40 mg - рег. № 20110577

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

Дата на първо разрешаване: 03 октомври 2011 г.
Дата на последно подновяване: 29 март 2018 г.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

