

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160250
Разрешение №	21948 / 30.04.2013
Обновление №	

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Розуванор 20 mg филмирани таблетки  
Rosuvanor 20 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций).

Помощни вещества:

Лактоза монохидрат (104,72 mg/таблетка) и кармозин (алуминиев лак 0,009 mg/таблетка).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлорозови до розови, кръгли, стандартни изпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "N" от едната страна на таблетката и "20" от другата страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

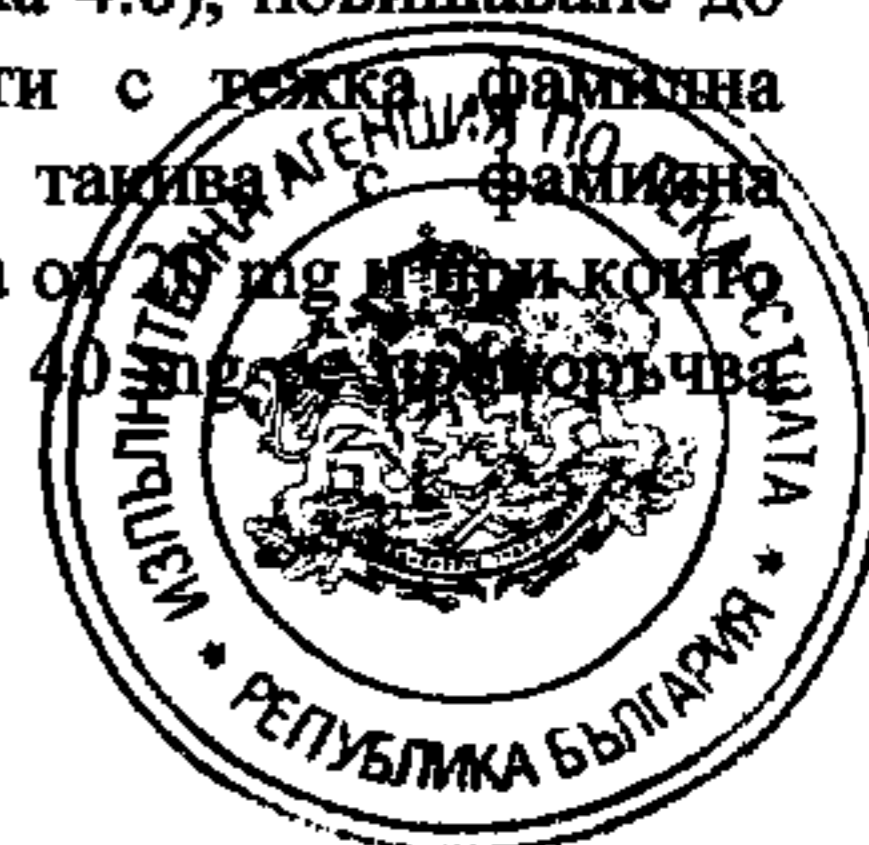
- Първична хиперхолестеролемия (тип IIa) или смесена дислипидемия (тип IIb), като допълнение към диетата когато ефектът от диетата и друго нефармакологично лечение (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) е бил недостатъчен.
- Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като допълнение към диетата и други липидопонижаващи методи (напр. LDL-афереза) или ако подобни методи за лечение не са подходящи.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Розуванор се прилага като еднократна дневна доза, по едно и също време на деня, с или без храна.

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета, която трябва да бъде продължена и по време на лечението. Дозата трябва да бъде определена индивидуално, съобразно целите на терапията и отговора на пациента, като се имат предвид общо утвърдените ръководства.

Препоръчителната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално, веднъж дневно при пациенти, които не са получавали статини и при такива, които преминават от лечение с друг HMG CoA редуктазен инхибитор. Изборът на началната доза трябва да се направи като се има предвид нивото на холестерола при всеки отделен пациент, сърдечно-съдовия риск, както и потенциалния риск от нежелани реакции (вж. по-долу). При необходимост, адаптиране на дозата до по-високо дозово ниво може да бъде направено след 4 седмици (вж. точка 5.1). С оглед на повишената честота на съобщения за нежелани реакции с доза от 40 mg в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), повишаване до максималната доза от 40 mg трябва да се обмисля само при пациенти с тежка фамилна хиперхолестеролемия и висок сърдечно-съдов риск (предимно при такива с фамилна хиперхолестеролемия), при които не са постигнати терапевтичните цели с доза от 20 mg и при които се провежда системно проследяване (вж. точка 4.4). При започване с доза от 40 mg се препоръчва провеждане на редовни прегледи от лекар специалист.



## **Педиатрична популация**

Употребата в педиатричната популация трябва да се провежда само от лекар специалист.

### Деца и юноши на възраст от 10 до 17 години (момчета в Tanner Stage II и по-големи и момичета най-малко една година след първата менструация)

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, обичайната начална доза е 5 mg дневно. Обичайният дозов диапазон е 5-20 mg перорално веднъж дневно.

Титрирането трябва да бъде провеждано според индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както е препоръчано в насоките за педиатрично лечение (вж. точка 4.4).

Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 20 mg не са проучвани в тази популация. Таблетката от 40 mg не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

### Деца на възраст под 10 години

Опитът с деца на възраст под 10 години е ограничен до малък брой деца (на възраст между 8 и 10 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. По тази причина розувастатин не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 10 години.

### Пациенти в старческа възраст (>65 години)

При пациенти над 70-годишна възраст се препоръчва начална доза от 5 mg (вж. точка 4.4). Не се налагат други корекции на дозата свързани с възрастта на пациентите.

### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, не се налага адаптиране на дозата. При такива пациенти препоръчителната начална доза е 5 mg (креатининов клирънс <60 ml/min). При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, дозата от 40 mg е противопоказана. Употребата на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана във всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

### Чернодробно увреждане

При пациенти със сбор по Child-Pugh 7 или по-нисък, не е било наблюдавано повишение на системната експозиция на розувастатин. Все пак при пациенти със сбор по Child-Pugh от 8 и 9 (вж. точка 5.2) е била наблюдавана повишена системна експозиция. При тези пациенти трябва да се обмисли оценка на бъбречната функция.

При пациенти със сбор по Child-Pugh 9 и по-висок няма опит. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

### Раса

При пациенти от азиатската раса е била наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчаната начална доза при пациенти с азиатско потекло е 5 mg. При тези пациенти дозата от 40 mg е противопоказана.

### Дозирание при пациенти предразположени към развитие на миопатия

Препоръчаната начална доза е 5 mg при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия (вж. точка 4.4). При някои от тези пациенти дозата от 40 mg е противопоказана (вж. точка 4.3).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към розувастатин или към някое от помощните вещества на Розуванор таблетки (вж. точка 6.1).

Освен това розувастатин е противопоказан:

- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необясними повишения нива на серумните трансаминази, както и повече от 3-кратно повишения над горната граница на нормата (ГН) на която и да е серумна трансаминаза.



- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <math>< 30 \text{ ml/min}</math>)
- при пациенти с миопатия
- при пациенти, които получават придружаваща терапия с циклоспорин
- по време на бременност и кърмене, както и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективни контрацептивни мерки.

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

- умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <math>< 60 \text{ ml/min}</math>)
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- предшестваща анамнеза за прояви на мускулна токсичност с други инхибитори на HMG CoA редуктазата
- злоупотреба с алкохол
- ситуации, при които може да се появят повишени плазмени нива
- пациенти от азиатска раса
- едновременна употреба на фибрати

(вж. 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 и особено в доза 40 mg, е била наблюдавана протеинурия диагностицирана с тест лента, главно от тубулен произход и преходна или интермитентна в повечето случаи. Протеинурията не може да се използва като прогностичен фактор за остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Докладваната честота на сериозни бъбречни събития от постмаркетинговото наблюдение е по-висока при дози от 40 mg. По време на рутинно проследяване на пациенти лекувани с доза от 40 mg, трябва да се направи и оценка на бъбречната функция.

##### Ефекти върху скелетната мускулатура

При пациенти лекувани с розувастатин във всякакви дози и преди всичко с дози > 20 mg, са били докладвани ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и в редки случаи рабдомиолиза. При комбинирано лечение с езетимиб и инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в много редки случаи е било докладвано за рабдомиолиза. При тяхната комбинирана употреба не може да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия (вж. точка 4.5), което налага предпазливост. Както и при другите инхибиторина HMG-CoA редуктазата, докладваната честота на рабдомиолиза свързана с употребата на розувастатин в постмаркетинговия период е по-висока при дози от 40 mg.

##### Измерване на креатин киназата

Креатинин киназата (КК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличие на друг причинител на увеличение на КК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако нивата на КК са значително повишени над изходното ниво (> 5 пъти горната допустима граница (ГН) (>5xULN)), тест за потвърждаване на резултата трябва да бъде направен в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на КК >5 ГН, не трябва да се започва лечение.

##### Преди лечението

Розувастатин както и останалите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва предпазливо при пациенти с предразполагащи фактори за поява на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за предшестващи прояви на мускулна токсичност с друг инхибитор на редуктазата или фибрат.



- злоупотреба с алкохол
- възраст над 70 години
- ситуации, при които може да се появят повишени плазмени нива (вж. точка 5.2)
- едновременна употреба на фибрати

При такива пациенти риска от лечението трябва да се прецени, като се имат предвид възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране. Ако нивата на КК са значително по-високи от изходните ( $> 5 \times \text{ГГН}$ ), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат информирани да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или повишена температура. При тези пациенти трябва да се определят нивата на КК. Ако са значително повишени ( $> 5 \times \text{ГГН}$ ) или мускулните симптоми са силно изразени и причиняват ежедневен дискомфорт (дори и при стойности на КК  $\leq 5 \times \text{ГГН}$ ), терапията трябва да бъде прекратена. Ако симптомите изчезнат, а стойностите на КК достигнат нормалните, може да се обмисли отново започване на лечение с Розуванор или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниската възможна доза и под непосредствено наблюдение. Рутинното наблюдение на нивата на КК при пациенти без клинични прояви е неоснователно. В клинични проучвания на малки групи пациенти, получаващи розувастатин и друга придружаваща терапия, не са били получени доказателства за повишени ефекти върху скелетната мускулатура. Все пак, сред пациентите получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с фибрати, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антифунгални продукти, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици е била наблюдавана повишена честота на миозит и миопатия. Гемфиброзил повишава риска от миопатия когато се дава заедно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. По тази причина комбинацията от розувастатин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителната промяна в нивата на липидите от комбинацията на розувастатин с фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. Дозата от 40 mg е противопоказана при комбинирана употреба с фибрати. (вж. точки 4.5 и 4.8)

Розувастатин не трябва да се използва при пациенти с остро сериозно състояние, предполагащо наличие на миопатия или предразполагащо към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### Ефекти върху черния дроб

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, розувастатин трябва да се използва предпазливо при пациенти, които консумират големи количества алкохол и/или са с анамнеза за чернодробно заболяване. Препоръчва се преди началото на терапията и 3 месеца след това да се проведат изследвания на чернодробната функция. Употребата на розувастатин трябва да се прекрати или да се дава в по-ниска доза, ако серумните трансаминази са по-високи от три пъти над ГГН. Докладваната честота на сериозните чернодробни реакции (състоящи се главно в повишаване на чернодробните трансаминази) в постмаркетинговия период е по-висока за дозата от 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, вследствие на хипотиреоидизъм или нефрозен синдром, трябва да се предприеме лечение на основното заболяване преди да се започне терапия с розувастатин.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания са показали повишение на експозицията при пациенти от азиатската раса, в сравнение с тези от кавказката (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Протеазни инхибитори

Едновременната употреба с протеазни инхибитори не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Интерстициална белодробна болест



При някои статини са били докладвани много редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Проявите може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (отпадналост, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнения, че пациент е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде прекратена.

#### Захарен диабет

Има доказателства, че статините като клас лекарствени продукти повишават кръвната захар и при някои пациенти с повишен риск от развитие на диабет в бъдеще, може да доведат до ниво на хипергликемията, което изисква лечение като при захарен диабет. Този риск обаче се надвишава по значение от понижаването на съдовия риск със статините и поради това не трябва да се разглежда като причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, повишени нива на триглицеридите, хипертония) трябва да бъдат мониторирано клинично и биохимично, съобразно националните стандарти.

В проучването JUPITER, докладваната обща честота на захарен диабет е 2,8 % при пациенти на лечение с розувастатин и 2,3 % при пациенти на лечение с плацебо, предимно при пациенти със стойности на кръвната захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

#### Педиатрична популация

Оценката на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесна маса) и вторични белези на полово съзряване по скалата на Танер при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, които са приемали розувастатин е ограничена до период от една година. След 52 седмици лечение, по време на проучването не е бил установен никакъв ефект върху растежа, теглото, BMI или половото съзряване (вж. точка 5.1). Опитът от клинични проучвания с деца и юноши е ограничен и дългосрочните ефекти от розувастатин (> 1 година) върху пубертета не са известни. В клинично проучване с деца и юноши, които са получавали розувастатин 52 седмици, увеличени стойности на креатинкиназата повече от 10 пъти над горна граница на нормата (СК > 10xГГН) и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в сравнение с наблюдаваните в клинични проучвания с възрастни (вж. точка 4.8).

#### Други

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Помощните вещества в обвивката на таблетките от 5 mg съдържат сънсет жълто FCF (E110), а при таблетките от 10 mg, 20 mg и 40 mg съдържат кармозин (E122). Тези помощни вещества се използват като оцветители и може да предизвикат алергични реакции.

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### Циклоспорин

По време на комбинирано лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

#### Антагонисти на витамин К

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започване на лечение или повишаване на дозата на розувастатин при пациенти, които получават и антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти), може да доведе до повишаване на INR. Спиране или понижаване на дозата на розувастатин може да понижи INR. В такива случаи е желателно мониториране на INR.



### Езетимиб

Едновременната употреба на розувастатин и езетимиб е довела до промени в AUC или  $C_{max}$  и на двете лекарства. Все пак, фармакодинамично взаимодействие от гледна точка на нежеланите реакции между розувастатин и езетимиб не може да бъде изключено (вж. точка 4.4).

### Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти

Едновременната употреба на розувастатин и гемфиброзил е довела до двукратно повишаване на  $C_{max}$  и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от проучване за специфични взаимодействия с фенофибрат, не се очакват фармакокинетично значими взаимодействия, макар че може да се появи фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (> или еквивалентна на 1g/дневно), повишават риска от миопатия, ако се дават едновременно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, вероятно защото те могат да доведат до миопатия и при самостоятелното им приложение. Дозата от 40 mg е противопоказана при съпътстваща употреба на фибрати (вж. точки 4.3 и 4.4). Освен това, тези пациенти трябва да започнат лечението с доза от 5 mg.

### Протеазни инхибитори

Въпреки че точният механизъм на взаимодействие е неизвестен, съпътстваща употреба на протеазен инхибитор може силно да повиши експозицията на розувастатин. В едно фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 20 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (400 mg лопинавир/100 mg ритонавир), проведено при здрави доброволци е довело до приблизително двукратно и петкратно повишение на  $AUC_{(0-24)}$  и съответно на  $C_{max}$  на розувастатин в стационарно състояние. Поради това, едновременната употреба на розувастатин при пациенти с HIV, получаващи протеазни инхибитори не се препоръчва (вж. също точка 4.4).

### Антиациди

Едновременно дозиране на розувастатин със суспензия на антиацид, съдържаща алуминий и магнезиев хидроксид е довела до понижение на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил смекчен когато антиацид е бил приеман 2 часа след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е било проучвано.

### Еритромицин

Едновременна употреба на розувастатин и еритромицин е довела до 20% понижение на  $AUC_{(0-1)}$  и 30% понижение на  $C_{max}$  на розувастатин. Това взаимодействие може би се дължи на ускорената тънкочревна перисталтика от еритромицина.

### Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ)

Едновременна употреба на розувастатин и перорални контрацептиви е довела до повишение на AUC на етинил естрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Повишените плазмени концентрации трябва да се имат предвид при избор на доза на пероралните контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни за индивиди, приемащи розувастатин и ХЗТ, поради което сходен ефект не може да бъде изключен. Все пак, комбинацията е била широко използвана при жени по време на клинични проучвания и се е понасяла добре.

### Други лекарствени продукти

Като се имат предвид данните от проучванията за специфични взаимодействия, с дигоскин не се очаква клинично значимо взаимодействие.

### Ензими на цитохром P450

Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания са показали, че розувастатин не е инхибитор или индуктор на изоензимите на цитохром P450. Освен това е неподходящ субстрат за тези изоензими. Между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4), не са били наблюдавани клинично значими взаимодействия. Едновременното приложение на итраконазол (инхибитор на CYP3A4) и розувастатин е довело до 28% повишение на AUC на розувастатин. Това леко повишение не се счита за клинично значимо. По тази причина



лекарствени взаимодействия, дължащи се на медиацията от цитохром Р450 метаболизъм не се очакват.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни средства.

Тъй като холестерола и другите продукти на биосинтезата на холестерола са от съществено значение за развитието на фетуса, потенциалният риск от инхибирането на HMG-CoA редуктазата превишава предимствата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни са показали ограничени доказателства за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее докато приема този продукт, лечението трябва веднага да се прекрати.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Липсват данни за екскрецията в кърмата при хора (вж. точка 4.3).

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

Не са провеждани проучвания за ефектите на Розуванор таблетки върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, като се имат предвид неговите фармакодинамични свойства е малко вероятно Розуванор да повлияе тази способност. При шофиране или работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога пациенти на лечение може да получат световъртеж.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обикновено нежеланите реакции наблюдавани при употребата на розувастатин са леки и преходни. В контролирани клинични проучвания, по-малко от 4% от пациентите получавали розувастатин са били изключени, поради нежелани реакции.

Честотата на нежеланите реакции е определена по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

##### *Нарушения на имунната система*

Редки: реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем

##### *Нарушения на ендокринната система*

Чести: захарен диабет<sup>1</sup>

##### *Нарушения на нервната система*

Чести: главоболие, замаяност

##### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: запек, гадене, коремна болка

Редки: панкреатит

##### *Нарушения на кожата и подкожните тъкани*

Нечести: пруритус, обрив и уртикария

##### *Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан*

Чести: миалгия

Редки: миопатия (включително миозит) и рабдомиолиза

##### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*





Чести: астения

<sup>1</sup> Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (стойности на кръвната захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на нежеланите реакции в голяма степен е дозозависима.

#### Бъбречни ефекти

При пациенти лекувани с розувастатин, при изследване с тест ленти е била открита протеинурия, главно от тубулен произход. Преминаването на стойности на протеина в урината от 0 или следи до ++ или повече е било наблюдавано при <1% от пациентите на определен етап от лечението, с дози 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите лекувани с доза от 40 mg. Леко повишение в смяната от липсващ белтък или следи до ++ е било наблюдавано с доза от 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължаване на терапията. Преглед на данните от клиничните проучвания и постмаркетинговият опит досега не е показал причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

При пациенти лекувани с розувастатин е била наблюдавана хематурия, но данните от клиничните проучвания са показали, че честотата е ниска.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефектите върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и в редки случаи рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност са били докладвани при пациенти, получаващи розувастатин във всякакви дози и особено при дози над 20 mg.

При пациентите, получаващи розувастатин е било наблюдавано дозо-свързано повишение на КК; мнозинството от случаите са били леки, безсимптомни и преходни. Ако нивата на КК са повишени ( $>5$ хГН), лечението трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.4).

#### Ефекти върху черния дроб

Както и при останалите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при малък брой пациенти, приемащи розувастатин е било наблюдавано дозо-свързано повишение на трансаминазите; голяма част от случаите са били леки, безсимптомни и преходни.

#### **Постмаркетингов опит**

В допълнение към описаното по-горе, следните нежелани реакции за розувастатин са били съобщени по време на постмаркетинговия опит.

*Нарушения на нервната система: Много редки:* полиневропатия, загуба на паметта

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: С неизвестна честота:* кашлица, диспнея

*Стомашно-чревни нарушения: С неизвестна честота:* диария

*Хепатобилиарни нарушения: Много редки:* жълтеница, хепатит; *Редки:* повишени стойности на чернодробни трансминази

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан: С неизвестна честота:* синдром на Stevens-Johnson

*Нарушения на мускулно-скелетната система: Много редки:* артралгия

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: Много редки:* гинекомастия

*Нарушения на бъбреците: Много редки:* хематурия

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: С неизвестна честота:* едем



При някои статини са били докладвани следните нежелани реакции:

- Депресия
- Нарушения на съня, включително безсъние и кошмари
- Загуба на паметта
- Сексуални нарушения
- В изключителни случаи интерстициално белодробно заболяване, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- Нарушения на сухожилията, понякога усложнени с руптура

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни и сериозни чернодробни нарушения (включващи основно повишени стойности на чернодробни трансминази) е по-висока при доза от 40 mg.

#### *Педиатрична популация*

Повишени стойности на креатинкиназата >10xГГН и мускулни симптоми след упражнения и повишена физическа активност са били наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване с деца и юноши в сравнение с наблюдаваните при възрастни (вж. точка 4.4). От друга страна, профилът на безопасност на розувастатин е бил подобен при деца и юноши в сравнение с този при възрастни.

#### **4.9 Предозиране**

При предозиране не съществува специфично лечение. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде внимателно мониториран, лечението е симптоматично и поддържащо. Трябва да се следят чернодробните показатели и КК. Ползата от хемодиализата е малко вероятна.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA07

#### **Механизъм на действие**

Розувастатин е селективен и компететивен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-лимитиращия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, който е прекурсор на холестерола. Главното място на действие на розувастатин е черния дроб, основен орган участващ в понижаването на холестерола.

Розувастатин повишава броя на чернодробните LDL-рецептори по клетъчната повърхност, засилва захващането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL, като по този начин намалява общото количество на VLDL и LDL-частиците.

#### **Фармакодинамични ефекти**

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите, а повишава HDL-холестерола. Освен това понижава ApoB, не-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вж. таблица 1). Розувастатин понижава и LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C и съотношенията неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

**Таблица 1 – Дозо- свързан ефект при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип Па и Пв) (адаптирана средна процентна промяна от изходите стойности)**

Доза	N	LDL-C	Общ-С	HDL-C	TG	неHDL-C	Агенция по АРБА
плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	
5	17	-45	-33	13	-35	-44	
10	17	-52	-36	14	-10	-48	



20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичен ефект се проявява в рамките на 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния ефект се достига след 2 седмици. Максималната степен на клиничен отговор обикновено се получава до 4 седмици и се поддържа след това.

### Клинична ефикасност

Розувастатин е ефикасен при възрастни с хиперхолестеролемия, със и без хипертриглицеридемия, без значение на раса, пол или възраст, както и в специални популации пациенти като такива с диабет или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

От обобщените данни от проучвания фаза III, розувастатин е показал, че е ефективен в лечението на голяма част от пациентите с хиперхолестеролемия тип IIa и IIb (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l), до прицелните указания на Европейското общество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS; 1998); около 80% от пациентите лекувани с 10 mg са достигнали EAS стойностите за ниво на LDL-C (< 3 mmol/l).

В едно открито клинично проучване с ускорено титриране на дозата, 42 пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са били оценени според техния отговор на 20 – 40 mg розувастатин. В общата популация средното понижаване на LDL-C е било 22%.

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти е било установено, че розувастатин притежава адитивна ефикасност при понижаване на триглицеридите когато се използва в комбинация с фенофибрат и повишава HDL-C, ако се прилага в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

Не е доказано дали розувастатин предотвратява свързаните с отклонения в липидите усложнения като исхемична болест на сърцето, тъй като проучванията за заболяемост и смъртност с розувастатин все още не са завършили.

В едно многоцентрово, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване (METEOR), 984 пациенти между 45 и 70-годишна възраст с нисък риск за исхемична болест на сърцето (определен като риск по Framingham <10% за повече от 10 години), със средна стойност на LDL-C 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (диагностицирани по Carotid Intima Media Thickness), са били рандомизирани да получават до 40 mg розувастатин дневно или плацебо в продължение на 2 години. Розувастатин значително е понижил скоростта на прогресия на максималния CIMT в 12 точки от каротидните артерии, в сравнение с плацебо с -0,0145 mm/годишно [CI 95% 0,196, -0,0093; p<0,0001]. Промяната за розувастатин от изходната стойност е била -0,0014 mm/годишно (-0,12% за година [несигнификантно]) сравнена с прогресията от +0,0131 mm/годишно (1,12% за година [p<0,0001]) за плацебо. Все още не е доказана пряка връзка между понижаването на CIMT и намаляването на риска от сърдечно-съдово заболяване. Проучваната в METEOR популация е с нисък риск за исхемична болест на сърцето, и не представлява таргетната популация на розувастатин 40 mg. Дозата от 40 mg трябва да се предписва само на пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок сърдечно-съдов риск (вж. точка 4.2).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

### Разпределение

Розувастатин се усвоява в голяма степен от черния дроб, където основно се осъществява синтеза на холестерол и клирънсът на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 1300 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно албумин.



### Метаболизъм

Розувастатин се метаболизира слабо (около 10%). Проучванията за метаболизъм *in vitro*, при които са използвани човешки хепатоцити са показали, че розувастатин е лош субстрат на цитохром P450-свързания метаболизъм. Основно е бил ангажиран изоензим CYP2C9, а 2C19, 3A4 и 2D6 са участвали в по-малка степен. Главните идентифицирани метаболити са N-дезметилови и лактонови метаболити. N-дезметил метаболита е приблизително 50% по-слабо активен от розувастатин, а за лактоновата форма се счита, че е клинично неактивна. Розувастатин представлява повече от 90% от циркулиращата инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазата.

### Екскреция

Приблизително 90% от приложената доза розувастатин се екскретира непроменена във фецеса (включваща абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Приблизително 5% се екскретира непроменена с урината. Плазменият елиминационен полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се удължава при по-високи дози. Геометричният среден плазмен клирънс е около 50 l/h (коefficient на вариация 21,7%). Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното захващане на розувастатин използва мембрания транспорт OATP-C. Тази транспортна система е важна за чернодробното елиминиране на розувастатин.

### Линейност

Системната експозиция на розувастатин се повишава пропорционално на приложената доза. След многократно дозиране, няма промени във фармакокинетичните параметри.

### **Специални популации**

#### Възраст и пол

Не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта и пола върху фармакокинетиката на розувастатин.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания са показали приблизително 2-кратно повишаване на средните AUC и  $C_{max}$  при пациенти от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с европейдната; представителите от азиатскоиндийски произход са показали приблизително 1,3-кратно повишение на средните AUC и  $C_{max}$ . Популационно-фармакокинетичен анализ е показал, че между бялата и чернокожата група пациенти няма клинично значими разлики във фармакокинетиката.

#### Бъбречна недостатъчност

В проучване с пациенти с различни степени на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е оказало влияние върху плазмената концентрация на розувастатин или N-дезметил метаболита. Индивидите с тежко увреждане ( $CrCl < 30$  ml/min) са били с 3-кратно повишена плазмена концентрация и 9-кратно увеличение на концентрацията на N-дезметил метаболита, в сравнение със здрави доброволци. Плазмените концентрации на розувастатин в стационарно състояние при хора на хемодиализа са били около 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

#### Чернодробна недостатъчност

В проучване с пациенти с различна степен на чернодробно увреждане, не са намерени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при пациентите с показатели по Child-Pugh 7 и по-ниски. Все пак двама пациенти със скор Child-Pugh 8 и 9 са показали повишаване на системната експозиция най-малко 2 пъти, в сравнение с тези с по-нисък скор по Child-Pugh. Няма опит при пациенти със скор по Child-Pugh по-висок от 9.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на изведените от проучванията фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал. В пре- и постнатално проучване при плъхове е била установена



репродуктивна токсичност, която е включвала по-малък брой на новородените, по-ниско тегло на потомството и преживяване на поколенията. Тези ефекти са били наблюдавани при токсични за майката дози, при системна експозиция няколко пъти по-висока от терапевтичното експозиционно ниво.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (Avicel PH-112)

Кросповидон (Kollidon CL)

Лактоза, безводна

Повидон (PVP K-30)

Натриев стеарилфумарат ((PRUV)

#### Филмово покритие

Розуванор 5 mg филмирани таблетки:

**Опадрай II 85F23426**

Портокал (поливинилов алкохол) – частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (полиетилен гликол)

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, черен (E172)

Сънсет жълто (E110, FD&C Yellow #6)

#### Филмово покритие

Розуванор 10 mg, 20 mg и 40 mg филмирани таблетки:

**Опадрай II 85F24155**

Розово (поливинилов алкохол) – частично хидролизиран

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (полиетилен гликол)

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, черен (E172)

Кармузин (E122, алуминиев лак)

Индигодин (E132, индигокармин алуминиев лак FD&C blue #2)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Блистерите да се съхраняват в картонената кутия, за да се предпазят от влага и светлина

### **6.5 Данни за опаковката**



РVC/PVAC/Алуминий-ОРА/Алуминий/PVC блистери в картонена кутия  
Опаковки от: 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 20, 20 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 98  
98 x 1, 100 и 100 x 1, филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В. Гогол 15, ет. 1  
1124 София  
България

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

20100250

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

19.04.2010

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни 2012

