

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100159
Разрешение №	72976 25-09-2026
ВЗ/МА/МР	
Съставител №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Росукард 20 mg филмирани таблетки

Rosucard 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20,8 mg *розувастатин калций* (*rosuvastatin calcium*), който е равен на 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Росукард 20 mg филмирана таблетка съдържа 120 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Росукард 20 mg филмирани таблетки: розови, филмирани, елипсовидни, двойно-изпъкнали таблетки с дължина около 11,1 mm и широчина около 5,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години с първична хиперхолестеролемия (тип IIa, включително хетерозиготна семейна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като допълнение към диета, когато отговорът на диета и друго нефармакологично лечение (напр. физически упражнения, намаление на теглото) е неадекватен.

Възрастни, юноши и деца на или над 6 годишна възраст с хомозиготна семейна хиперлипидемия, като допълнение към диета и други лечебни средства за намаляване на липидите (напр. LDL афереза) или ако подобни лечения не са адекватни.

Превенция на кардиоваскуларни събития

Превенция на значими сърдечно-съдови инциденти при пациенти, при които се очаква висок риск при първи сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение към корекция на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечението, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна намаляваща холестерола диета, която трябва да продължи по време на лечението. Дозата трябва да се индивидуализира съответно за целта на лечението и отговора на пациента, като се използват актуалните консенсусни указания.



Дозировка

Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 mg или 10 mg перорално, един път дневно, както при нелекувани със статини пациенти, така и при пациенти преминаващи на това лечение от друго с инхибитор на HMG CoA редуктаза. Доза от 5 mg може да се приложи като се раздели таблетка от 10 mg на две по делителната линия.

При избор на начална доза трябва да се вземе предвид индивидуалното ниво на холестерола при пациента и бъдещия сърдечно-съдов риск, както и потенциалния риск от нежелани лекарствени реакции (вж. точки 4.4 и 4.8). Корекция на дозата към следващо ниво на дозиране може да се направи след 4 седмици, ако е необходимо (вж. точка 5.1). В светлината на нарастващите по брой съобщения за нежелани лекарствени реакции при доза от 40 mg, в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), окончателно титриране до максималната доза от 40 mg трябва да се има предвид само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия и висок сърдечно-съдов риск (особено при тези със семейна анамнеза за хиперхолестеролемия), които не могат да постигнат терапевтичните цели с 20 mg, и при които може да се прави рутинно проследяване (вж. точка 4.4). Наблюдение от специалист се препоръчва при започване на доза от 40 mg.

Превенция на сърдечно-съдови събития

В проучвания за намаляване риска от сърдечно-съдови събития е използвана доза от 20 mg дневно (вж. точка 5.1)

Педиатрична популация

Употребата от деца трябва да се извършва само под наблюдението на специалист.

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

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

Лечението трябва да се провежда според индивидуалния отговор и поносимостта на педиатричните пациенти, както се препоръчва от съветите за педиатрично лечение (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат поставени на стандартна холестерол-понижаваща диета преди лечението с розувастатин; тази диета трябва да продължи и по време на лечението с розувастатин.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца на възраст 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 в зависимост от възрастта, теглото и преди употребата на статин. Титриране до максималната доза от 20 mg веднъж дневно трябва да се провежда в съответствие с индивидуалния отговор и поносимост при педиатрични пациенти, както е препоръчано в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и юношите трябва да бъдат подложени на стандартна холестерол-понижаваща диета преди започване на лечението с розувастатин; тази диета трябва да продължи по време на лечение с розувастатин. Има ограничен опит с дози, различни от 20 mg при тази популация.

Таблетка 40 mg не е подходяща за употреба при педиатрични пациенти.

Деца, по-малки от 6 години

Безопасността и ефикасността на употребата при деца по-малки от 6 години не са проучвани. Поради това употребата на розувастатин при деца под 6 годишна възраст не е препоръчителна.



Старческа възраст

Начална доза от 5 mg се препоръчва при пациенти на възраст >70 години (вж. точка 4.4). Не се налага друга корекция на дозата поради възрастта.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчителната начална доза е 5 mg при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Използването на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма увеличаване на системното въздействие на розувастатин при пациенти с оценка по Child-Pugh от 7 или по-ниска. В същото време, повишено системно въздействие се наблюдава при индивиди с оценки по Child-Pugh от 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се обсъди оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Няма опит с индивиди с оценки по Child-Pugh над 9. Розувастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Раса

Повишено системно въздействие се наблюдава при индивиди с азиатски произход (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза за пациенти с азиатски произход е 5 mg. При тези пациенти доза от 40 mg е противопоказана.

Генетичен полиморфизъм

Генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са показали асоциация с повишена експозиция на розувастатин. За пациенти, за които е известно, че имат генотип c.521CC или c.421AA, 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).

Пациенти с фактори предразполагащи към миопатия

Препоръчителната начална доза е 5 mg при пациенти с предразполагащи към миопатия фактори (вж. точка 4.4).

При някои от тези пациенти доза от 40 mg е противопоказана (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 някои протеазни инхибитори, включително комбинации от 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 трябва да се обмисли временно спиране на терапията с розувастатин. В ситуации, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, ползата и риска от съпътстваща терапия и корекция на дозата на розувастатин, трябва внимателно да се обмислят (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

Розувастатин е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някоя от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази и всяко повишение на серумна трансаминаза надвишаващо 3x горната граница на нормата (ULN).
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5).
- при пациенти получаващи едновременно циклоспорин.
- по време на бременност и кърмене и при жени във фертилна възраст, които не прилагат адекватни мерки против забременяване.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти с фактори, предразполагащи към миопатия/рабдомиолиза. Тези фактори включват:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 mL/min).
- хипотиреоидизъм.
- лична или семейна анамнеза с наследствени мускулни нарушения.
- предхождащи анамнестични данни за мускулна токсичност при употреба на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба с алкохол.
- ситуации, при които може да се стигне до повишаване на плазмените концентрации.
- пациенти с азиатски произход.
- съпровождащо използване на фибрати (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху бъбреците

Протеинурия, открита със суха проба и най-вече тубуларна по произход, е наблюдавана при пациенти лекувани с високи дози розувастатин, и по-специално 40 mg, където в повечето случаи е преходна и интермитентна. Протеинурията не е показала прогностична стойност за остро или прогресиращо бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на съобщаване на сериозни бъбречни събития при пост-маркетинговото приложение е по-висока при доза 40 mg. Трябва да се прецени нуждата да се направи оценка на бъбречната функция при рутинно проследяване на пациенти лекувани с доза от 40 mg.

Ефекти върху костната мускулатура

Ефектите върху костната мускулатура, като миалгия, миопатия и рядко, рабдомиолиза, са наблюдавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и особено при дози >20 mg. Има наблюдавани много рядко случаи на рабдомиолиза при използване на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено (вижте точка 4.5) и при комбинираното им използване трябва да се подхожда внимателно.

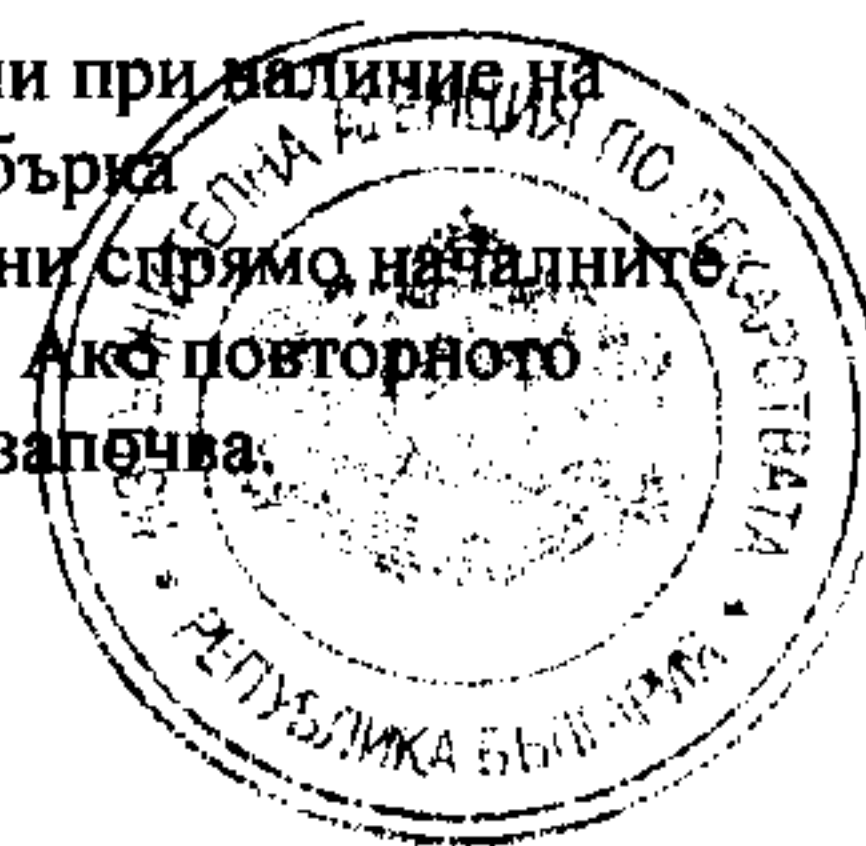
Както при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, съобщаваната честота на рабдомиолиза, свързана с розувастатин при пост-маркетингово приложение, е по-висока при доза 40 mg.

Миастения гравис

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

Количествено определяне на креатининкиназа

Креатининкиназа (СК) не трябва да се измерва след физическо усилие или при наличие на приемлива алтернативна причина за повишаване на СК, което може да обърка интерпретирането на резултата. Ако нивата на СК са значително повишени спрямо началните (>5xULN), трябва да се направи изследване за потвърждаване до 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди, че началната СК >5xULN, лечение не трябва да се започва.



Преди лечение

Розувастатин, както и останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, трябва да се изписват внимателно при пациенти с предразполагащи фактори към миопатия/рабдомиолиза. Тези фактори включват:

- бъбречно увреждане.
- хипотиреоидизъм.
- лична или семейна анамнеза с наследствени мускулни нарушения.
- предхождащи анамнестични данни за мускулна токсичност при употреба на друг инхибитор на HMG-CoA редуктаза или фибрат.
- злоупотреба с алкохол.
- възраст над 70 години.
- ситуации, при които могат да се стигне до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2).
- едновременно използване на фибрати.

При такива пациенти, рискът от лечението трябва да се има предвид във връзка с възможен благоприятен ефект и се препоръчва клинично наблюдение. Ако СК нивата са значително повишени спрямо началните ($>5 \times \text{ULN}$), лечение не трябва да се започва.

При продължаващо лечение

Пациентите следва да бъдат помолени незабавно да уведомяват за необяснима мускулна болка, слабост или гърчове, особено ако са свързани с общо неразположение и висока температура. При тези пациенти трябва да се определят нивата на СК. Лечението трябва да бъде преустановено, ако нивата на СК са значително повишени ($>5 \times \text{ULN}$) или когато мускулните симптоми са тежки и ежедневно причиняват дискомфорт (дори ако нивата на СК са $\leq 5 \times \text{ULN}$). Ако симптомите преминат и нивата на СК се върнат към норма, трябва да се прецени включването отново на розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктаза в най-ниските дози, при непрекъснато наблюдение. Рутинно мониториране на СК нивата при асимптоматични пациенти не е оправдано. Има много редки доклади за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатининкиназата, което персистира, независимо от спирането на лечението със статини.

В клинични изпитвания няма данни за повишен ефект върху костната мускулатура при малък брой пациент, които са получили розувастатин и съпровождащо лечение. Има, обаче, повишена честота на миозит и миопатия при пациенти лекувани с други инхибитори на HMG-CoA редуктаза заедно с производни на фибратна киселина, включително гемифиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични продукти, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемифиброзил повишава риска от миопатия, когато се прилага едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Поради това комбинирането на розувастатин и гемифиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителна промяна на липидните нива с комбинираното използване на розувастатин с фибрати или ниацин трябва внимателно да се претегли срещу потенциалния риск при подобни комбинации. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременно използване на фибрат (вж. точки 4.5 и 4.8).

Росукард не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението със фузидова киселина. При пациенти, при които системната терапия на фузидова киселина се счита за основно, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение със фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ при възникване на симптоматика като мускулна слабост, болки или чувствителност. Терапията със статини, може да бъде възстановена седем дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, в които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното



прилагане на Росукард и фузидова киселина трябва да се обмисли при всеки случай и при строг медицински контрол.

Розувастатин не трябва да се използва при пациенти с остри, сериозни състояния, които предполагат миопатия или предразполагат към развитието на бъбречна недостатъчност вторична след рабдомиолиза (като сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции, включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, са докладвани при употреба на розувастатин. По време на назначаването му, пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат внимателно наблюдавани. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тази реакция, лечението с Росукард трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция като SJS или DRESS при употребата на Росукард, лечението с Росукард не трябва никога да се подновява при този пациент.

Ефекти върху черния дроб

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, розувастатин трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Препоръчително е чернодробната функция да се изследва преди и 3 месеца след започване на лечение с розувастатин. Розувастатин трябва да се спре или дозата да се намали, ако нивото на серумните трансаминази е 3 пъти по-високо от горната граница на нормата. Честотата на съобщаване на сериозни чернодробни събития (включващи основно повишени чернодробни трансаминази) при пост-маркетинговото приложение е по-висока при доза 40 mg.

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

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват повишено въздействие при индивиди с азиатски произход в сравнение с тези от бялата раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Протеазни инхибитори

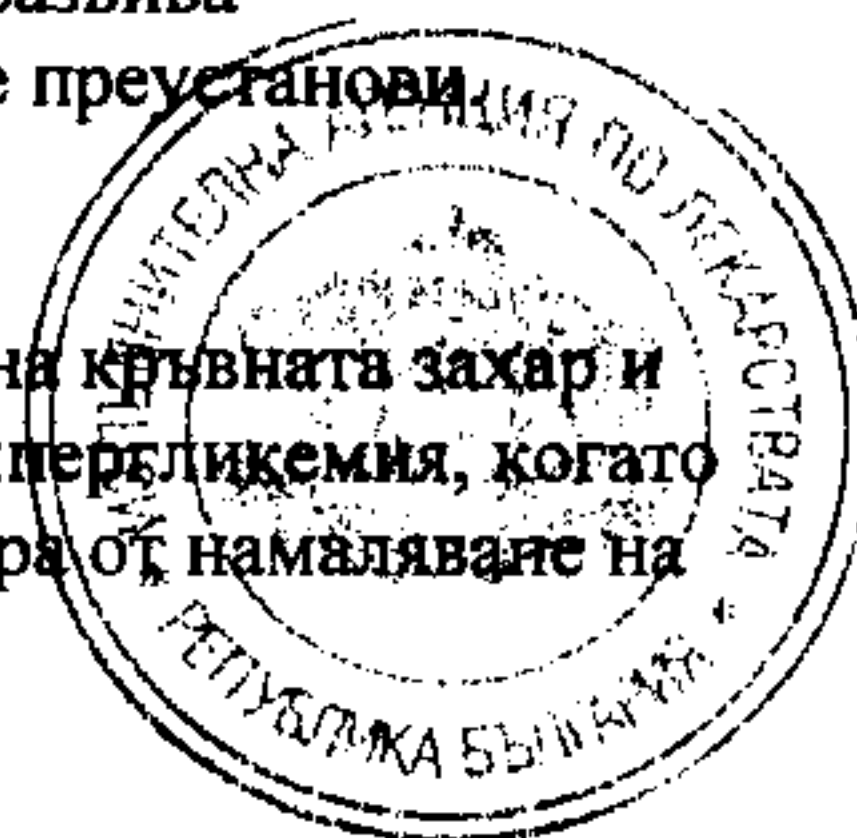
Повишена системна експозиция на розувастатин е била наблюдавана при пациенти, получаващи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез употребата на розувастатин при пациенти с HIV, получаващи протеазни инхибитори, така и потенциала за повишена плазмена концентрация на розувастатин, когато се започва терапия и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщавани са отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Представените белези могат да включват затруднено дишане, суха кашлица и влошаване на здравословното състояние (отпадналост, загуба на тегло, температура). Ако се подозира, че пациент развива интерстициално белодробно заболяване, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои доказателства внушават, че статините като клас повишават нивото на кръвната захар и при някои пациенти, и висок риск от бъдещ диабет, могат да доведат до хипергликемия, когато са определени формални грижи при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на



съдовия риск със статини и не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти с риск (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и лабораторно в съответствие с националните ръководства.

В изпитването JUPITER докладваната средна честота на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, главно при пациенти с ниво на глюкозата на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

Педиатрична популация

Оценката на линейното повишаване на ръст (височина), тегло, BMI (индекс на телесната маса), и вторичните полови белези при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години, ограничава употребата на розувастатин до 2 години. След 2 годишно лечение в проучването, ефекти върху ръст, тегло, BMI или половото съзряване не са открити (вж. точка 5.1).

При клиничните изпитвания при деца и юноши, приемащи розувастатин за 52 седмици, нивата на креатинкиназата са > 10xULN и мускулни симптоми след тренировка или повишена физическа активност се наблюдават по-често в сравнение с клиничните проучвания при възрастни (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактозен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на едновременно приложени лекарствени продукти върху розувастатин

Инхибитори на транспортните протеини

Розувастатин е субстрат на някои транспортни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера 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

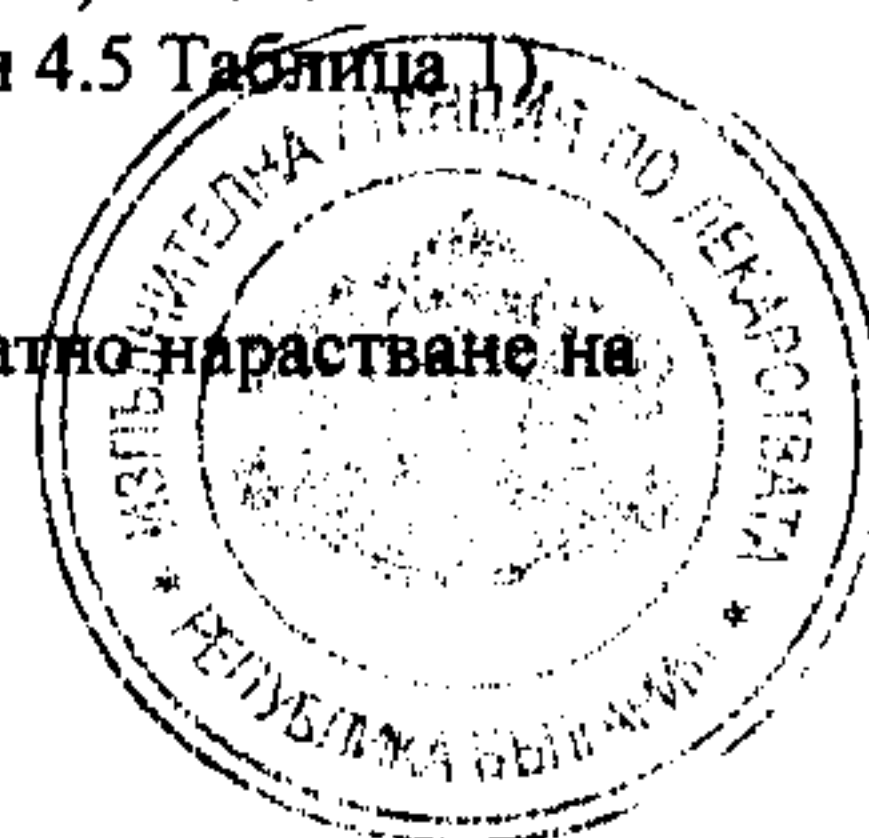
При едновременно приложение на розувастатин и циклоспорин, стойностите за AUC на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от наблюдаваните при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно приемат циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение няма ефект върху плазмените концентрации на циклоспорин.

Протеазни инхибитори

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

Гемфиброзил и други намаляващи липидите продукти

Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до 2-кратно нарастване на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).



Според данните от проучванията на специфичното взаимодействие, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие, но може да се развие фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и намаляващи липидите дози (> или равно на 1g/ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктаза, вероятно поради това, че могат да предизвикат появата на миопатия при самостоятелно приложение. Дозата от 40 mg е противопоказана при едновременно използване на фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). Тези пациенти също трябва да започнат с доза от 5 mg.

Езетимиб

Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти повишаване в AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (вж. Таблица 1). Не може, обаче, да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие, в смисъл на нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Антиациди

Едновременното приложение на розувастатин и антиацидна суспензия, съдържаща алуминиева и магнезиева основа, води до понижение на плазмените концентрации на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект се намалява при приложение на антиацида 2 часа след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е установено.

Еритромицин

Едновременното приложение на розувастатин и еритромицин води до 20% понижение на стойностите на $AUC_{(0-t)}$ и 30% понижение на C_{max} за розувастатин. Това взаимодействие може да е в резултат на ускорен мотилитет на червата, причинен от еритромицин.

Цитохром P450 ензими

Резултатите от проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензими. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно лекарствени взаимодействия резултат от цитохром-P450 медирания метаболизъм не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

Тикагрелор

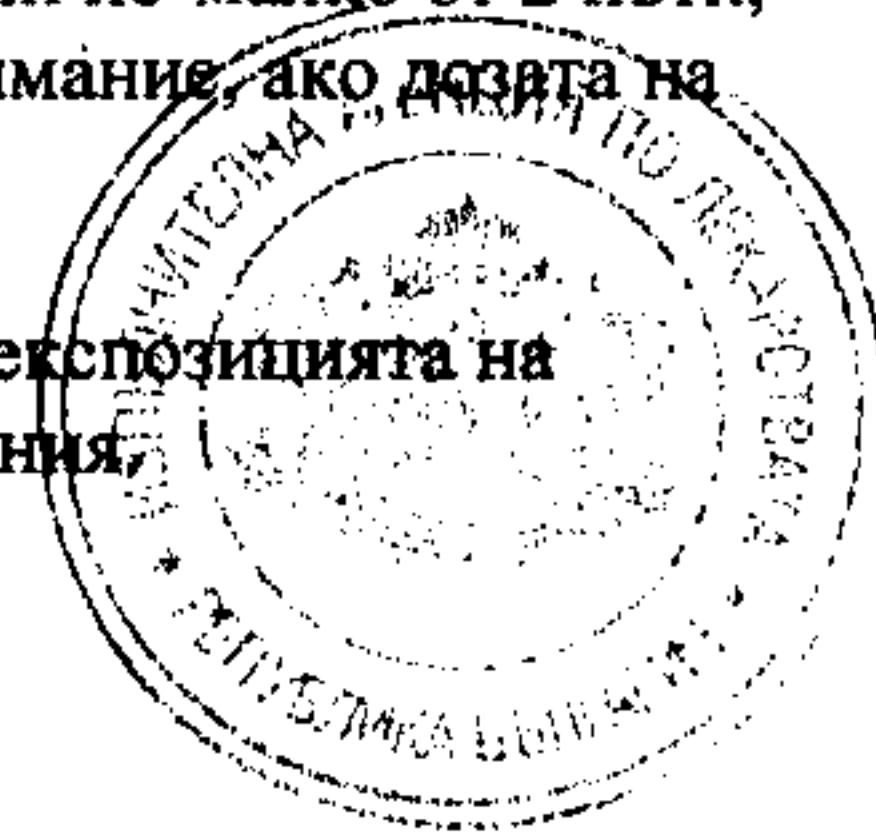
Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, което води до 2,6-кратно увеличение на AUC на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се преценят ползите от предотвратяването на големи нежелани сърдечно-съдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете при повишени плазмени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

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

Когато е необходимо розувастатин да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се коригира. Започва се с доза розувастатин от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза розувастатин трябва да бъде коригирана така, че да няма вероятност очакваната експозиция на розувастатин да надвиши тази на 40 mg дневна доза розувастатин приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение), и доза 10 mg розувастатин в комбинация с 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 повишава над 20 mg.

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



Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дни	10 mg еднократна доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти на ден, 6 месеца	10 mg веднъж дневно 10 дни	7,1-пъти ↑
Даролутамид 600 mg два пъти на ден, 5 дни	5 mg, еднократна доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, еднократна доза	3,1-пъти ↑
Роксадустат 200 mg всеки втори ден	10 mg, еднократна доза	2,9 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7 пъти ↑
Момелотиниб 200 mg веднъж дневно, 6 дни	10 mg, еднократна доза	2,7 пъти ↑
Тикагрелор 90 mg два пъти на ден, 2 дни	10 mg, еднократна доза	2,6 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg 2 пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид, Лефлуномид	Не е наличен	2,5 пъти ↑
Вададустат 600 mg веднъж дневно, 8 дни	20 mg, еднократна доза	2,5 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти на ден, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1-пъти ↑
Капматиниб 400 mg два пъти на ден	10 mg, еднократна доза	2,1-пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg два пъти на ден	20 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Тафамидис 61 mg веднъж дневно в дните 1 и 2, последвани от еднократен прием в дните от 3 до 9	10 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg веднъж дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопак 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна 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, еднократна доза	1,4-пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти на ден	Не е налична	1,4-пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно 5 дни	10 mg, еднократна доза	**1,4-пъти ↑
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	**1,2-пъти ↑
Понижаване на AUC на розувастатин		
Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Еритромицин 500 mg четири пъти на ден, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно 14 дни	20 mg, еднократна доза	47 % ↓
*Данните, посочени като ×-пъти промяна представят просто съотношение между едновременно приложение и приложение на розувастатин самостоятелно. Данните, посочени като % представят процента разлика отнесен на самостоятелното приложение на розувастатин. Повишението е представено като "↑", понижението като "↓". **Няколко проучвания за взаимодействия са проведени с различни дозировки розувастатин, таблицата показва най-значимото съотношение. AUC = площ под кривата		

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват значими ефекти 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.

Ефекти на розувастатин върху едновременно приемани лекарствени продукти

Антагонисти на витамин К

Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение или титрирането на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишаване в International Normalised Ratio (INR). Прекъсването на лечението или намаляването на дозата чрез титриране може да доведе до понижаване на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR.

Перорални контрацептиви/хормонозаместваща терапия

Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви води до повишаване на AUC на етинилестрадиола и норгестрела съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да бъдат взети предвид, когато се определят дозите на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместваща терапия и следователно подобен ефект не може да бъде изключен. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана от жени в клинични изпитвания и е била добре толерирана.



Други лекарствени продукти

Дигоксин

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

Фузидова киселина

Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при комбинирана терапия на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двата) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, които са на тази комбинирана терапия.

Ако е наложителна системната терапия на фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Педиатрична популация

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Розувастатин е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3).

Жени във фертилна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

Бременост

Тъй като холестерол и други продукти на холестероловата биосинтеза са от съществено значение за развитието на фетуса, потенциалният риск от потискане на HMG-CoA редуктаза превалира над провеждане на лечение по време на бременност. Проучванията с животни дават ограничени доказателства за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее докато използва този лекарствен продукт, лечението трябва да бъде незабавно преустановено.

Лактация

Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин се съдържа в човешкото мляко. Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Поради механизма на действие на розувастатин съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Розувастатин е противопоказан по време на кърмене.

Фертилитет

Не са известни ефекти върху фертилитета след употреба на розувастатин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. На базата на фармакодинамичните свойства, обаче, малко вероятно е розувастатин да повлияе на тази способност. Когато се шофира или работи с машини, трябва да се има предвид, че има съобщения за замайване по време на лечение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при розувастатин са като цяло леки и преходни. В контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от лекуваните с розувастатин пациенти са прекратили участието си поради нежелани лекарствени реакции.



Нежеланите лекарствени реакции представени в табличен вид

Въз основа на клинични изпитвания и обширен постмаркетингов опит, следващата таблица представя нежелани реакции при розувастатин, класифицирани според честотата и системно-органичния клас.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя по следната конвенция: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции въз основа на клинични изпитвания и постмаркетингов опит

MedDRA системно-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем
	С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	Чести	Захарен диабет ¹
Психични нарушения	С неизвестна честота	Депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие Замайване
	Много редки	Полиневропатия Загуба на памет
	С неизвестна честота	Периферна невропатия Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари), миастения гравис
Нарушения на очите	С неизвестна честота	очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Кашлица Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек Гадене Стомашна болка
	Редки	Панкреатит
	С неизвестна честота	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Повишени стойности на чернодробните трансаминази
	Много редки	Жълтеница Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Сърбеж Обрив Уртикария
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия
	Редки	Миопатия (включително миолиз) Рабдомиолиза Лупус-подобен синдром Разкъсване на мускул

	Много редки	Артралгия
	С неизвестна честота	Имуномедирана некротизираща миопатия Увреждане на сухожилията, понякога усложнено от разкъсване
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
	С неизвестна честота	Едем

¹ Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (ниво на глюкозата на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишено ниво на триглицериди, анамнеза за хипертония).

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, честотата на нежеланите лекарствени реакции е с тенденция към зависимост от дозата.

Ефекти върху бъбреците

Протеинурия, установена със сухи проби и най-често тубуларна по произход, се наблюдава при пациенти лекувани с розувастатин. Отклонения в протеини в урината от липсващи или следи до ++ или повече, са наблюдавани при $<1\%$ от пациентите в отделни моменти по време на лечението с 10 и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите лекувани с 40 mg. Леко повишение в това отклонение (от липсващи или следи до +) се наблюдава при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията спада или изчезва спонтанно при продължаване на лечението. Прегледът на данни от клинични изпитвания и пост-маркетинговият опит към днешна дата не са установили причинна връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване.

Хематурия е наблюдавана при пациенти лекувани с розувастатин, а клиничните данни показват, че това явление се среща рядко.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност са наблюдавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и най-вече при дози >20 mg.

Свързано с дозата повишение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти вземащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако СК нивата са значително повишени ($>5 \times \text{ULN}$), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, свързано с дозата повишение на нивата на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти вземащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Съобщавани са следните странични реакции при употребата на някои статини

- Сексуална дисфункция
- Отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване, по-специално при продължителна терапия (вж. точка 4.4)

Честотата на съобщаване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (включващи основно повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза 40 mg.



Педиатрична популация

Повишаването на нивата на креатинкиназата > 10x ULN и мускулни симптоми след тренировка или повишена физическа активност се наблюдават по-често при 52-седмично клинично проучване за деца и юноши, в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). От друга страна профила на безопасност на розувастатин при деца и юноши е сходен с този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и според необходимостта да се прилагат поддържащи мерки. Трябва да се наблюдават чернодробната функция и нивата на СК. Малко вероятно е хемодиализа да има благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидо-модифициращи агенти, инхибитори на HMG-CoA редуктаза; АТС код: C10AA07.

Начин на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ограничаващият скоростта ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерол. Основното място на действие на розувастатин е в черния дроб, таргетен орган за намаляване на холестерола.

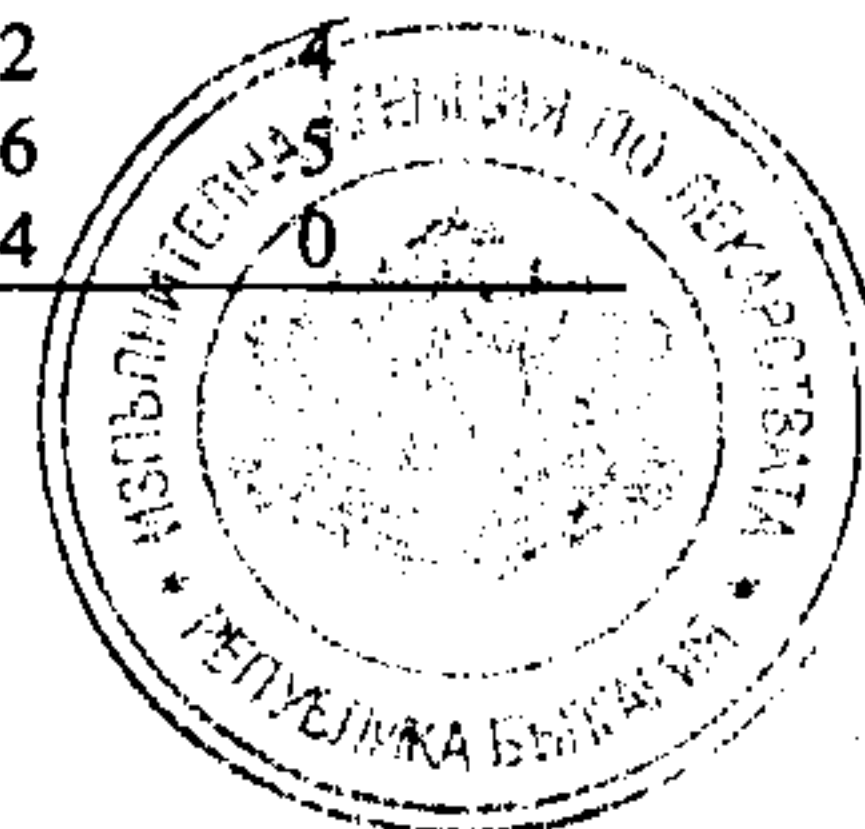
Розувастатин повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, улеснява усвояването и разграждането на LDL, който потиска чернодробната синтеза на VLDL, с което се намалява общия брой VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява LDL-холестерола, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той понижава и ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин намалява и LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C и nonHDL-C/HDL-C, както и отношенията ApoB/ApoA-I.

Таблица 3: Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирани средни промени в процент спрямо началното състояние)

Доза (mg)	N	LDL-C	Общ-C	HDL-C	триглицериди	nonHDL-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	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0



Терапевтичен ефект се постига до 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постига за 2 седмици. Максимален отговор обикновено се постига за 4 седмици и след това се поддържа.

Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефикасен при възрастни с хиперхолестеролемия, със и без хипертриглицеридемия, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти със семейна хиперхолестеролемия.

Обобщените данни от клинични изпитвания фаза III показват, че розувастатин е ефикасен за лечение на повечето пациенти с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна LDL-C около 4,8 mmol/l) до приети в указанията на Европейската асоциация за атеросклероза (European Atherosclerosis Society) (EAS; 1998) цели; около 80% от пациентите лекувани с 10 mg достигат целите на EAS за нива на LDL-C (<3 mmol/l).

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

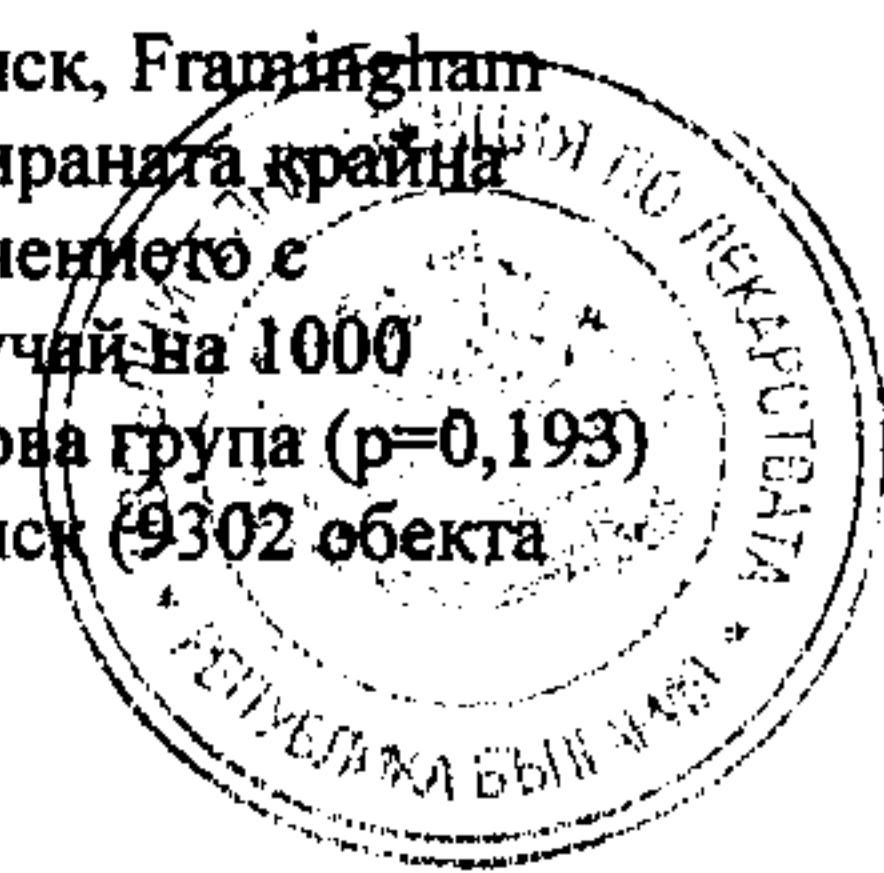
В едно отворено проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна семейна хиперхолестеролемия са оценени за техния отговор към розувастатин 20-40 mg. В цялата популация, средното понижение на LDL-C е 22%. В клинични изпитвания с ограничен брой пациенти, е доказано, че розувастатин има адитивна (допълнителна) ефикасност, изразяваща се в понижаване на триглицеридите, когато се използва в комбинация с фенофибрат и в понижаване на нивата на HDL-C, когато се използва в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (METEOR), 984 пациенти на възраст между 45 и 70 години и с малък риск за коронарна сърдечна болест (определен като риск на Framingham <10% за период от 10 години), със средна LDL-C от 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза (установена с определяне на дебелината на каротидната интима /CIMT/) са рандомизирани за третиране с 40 mg розувастатин един път дневно или плацебо в продължение на 2 години. Розувастатин значително забавя скоростта на прогресиране на максималното CIMT в 12 места на каротидната артерия, в сравнение с плацебо -0,0145 mm/година [95% интервал на доверителност -0,0196, -0,0093; $p<0,0001$]. Промяната спрямо началното състояние е -0,0014 mm/година (-0,12%/година /несигнификантно/) за розувастатин в сравнение с прогресиране от +0,0131 mm/година (1,12%/година / $p<0,0001$ /) за плацебо. Още не е демонстрирана директна връзка между понижението на CIMT и редуцирането на риска от сърдечносъдови събития. Популацията проучена в METEOR е ниско-рискова за коронарна сърдечна болест и не представлява таргетната популация за розувастатин 40 mg. Дозата 40 mg трябва да се предписва само на пациенти с тежка хиперхолестеролемия при висок сърдечносъдов риск (вж. точка 4.2).

В обосновката за Употреба на статини за Първична превенция: Проучване, касаещо интервенцията и оценяващо розувастатин (JUPITER), ефекта от розувастатин върху появата на значими атеросклеротични сърдечно-съдови инциденти е оценен при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Участниците в проучването са били рандомизирани на плацебо ($n=8901$) или розувастатин 20 mg веднъж дневно ($n=8901$) и са проследени за средна продължителност от две години. Концентрацията на LDL-холестерола е била намалена от 45% ($p<0,001$) при пациентите приемали розувастатин в сравнение с плацебо-групата.

В периода след специални анализи на подгрупа от лица с висока степен на риск, Framingham резултат $> 20\%$ (1558 лица), е докладвано значително намаляване на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт, миокарден инфаркт ($p=0,028$) на лечението с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютното намаляване на риска в случай на 1000 пациенти-години е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група ($p=0,193$). В периода след специални анализи на подгрупа от лица с висока степен на риск (9302 обекта



общо) с изходно SCORE риск $\geq 5\%$ (екстраполирани да се включат над 65 години) имаше значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p=0,0003$) на лечение с розувастатин, в сравнение с плацебо.

Абсолютното намаление на риска в случаите е била 5,1 на 1000 пациенто-години. Общата смъртност е непроменена в тази високо рискова група ($p=0,076$).

В JUPITER проучването е имало 6,6% пациенти на розувастатин и 6,2% плацебо пациенти, които са преустановили използването на изпитваното лекарство поради нежелано събитие.

Най-честите нежелани събития, които са довели до прекратяване на лечението са: мигалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), абдоминална болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития при скорост по-голяма или равна на плацебо са: инфекция на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и мигалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано 12-седмично проучване ($n=176,97$ мъже и 79 жени), последвано от 40-седмично ($n=173,96$ мъже и $n=77$ жени) проучване, пациенти на възраст 10 - 17 години (Tanner скала II-V, жените най-малко една година след първа менструация) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, получавали розувастатин 5, 10 или 20 mg дневно или плацебо за 12 седмици и след това всички получавали розувастатин за 40 седмици. В проучването 30% от пациентите са били 10 - 13 години и 17%, 18%, 40% и 25% са били Tanner скала II, III, IV и V съответно.

LDL-C холестерола е бил редуциран 38,3%, 44,6% и 50,0% от розувастатин 5, 10 и 20 mg съответно, в сравнение с плацебо.

В края на 40-седмица, от открито проучване, е установено дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациента (40,5%) са постигнали нива на LDL-холестерола по-малки от 2,8 mmol/l.

След 52 седмици от лечение по време на клинично изпитване, няма ефекти върху растеж (височина), тегло, BMI (индекс на телесното тегло) или половото съзряване (вж. точка 4.4).

Това проучване ($n=176$) не е подходящо за сравнение на редките нежелани лекарствени реакции.

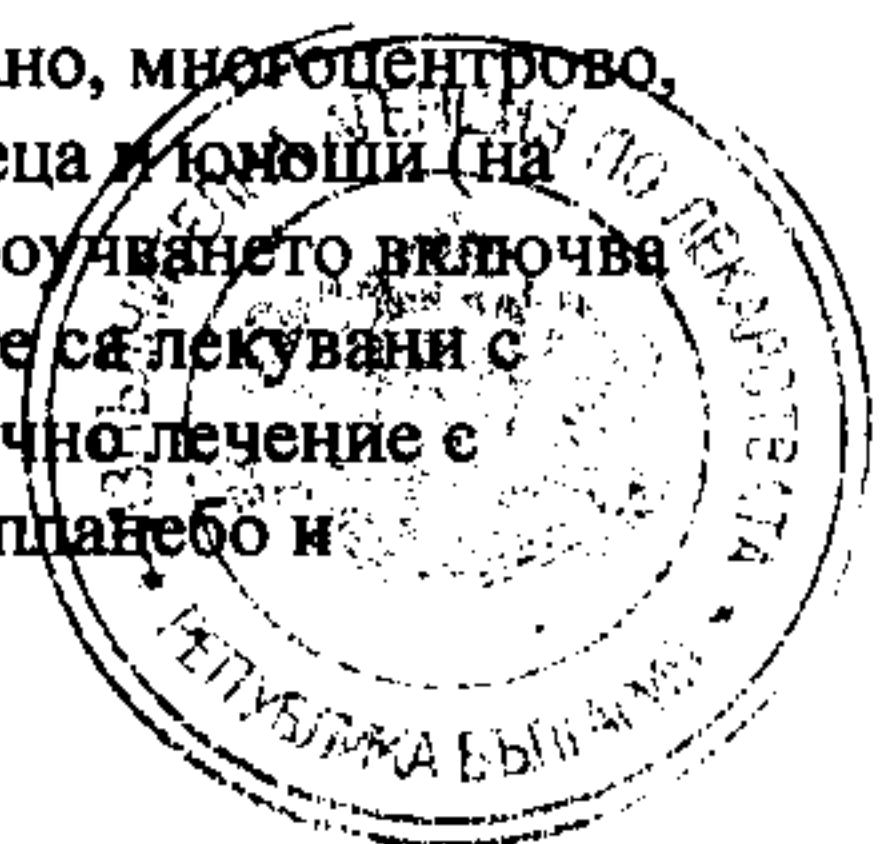
Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито проучване с титриране на дозата до желаната доза при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 6 до 17 години (88 момчета и 110 момичета, стадий по Танер <II-V). Началната доза при всички пациенти е 5 mg розувастатин веднъж дневно.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

След 24 месеца на лечение с розувастатин, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент 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, месец 24: 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 липидни 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 проучен в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с доза 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична встъпителна фаза на диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, една кръстосана фаза, която включва период от 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg предшестваща или последвана от 6-седмично лечение с плацебо и



поддържащата 12 седмична фаза, през която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които постъпват в проучването на терапия с езетимиб или афереза продължават лечението си през целия период на проучването.

Статистически сигнификантно ($p = 0.005$) намаление на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) се наблюдава след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Статистически значими намаления в общия холестерол C (20,1%, $p = 0,003$), неHDL-C (22,9%, $p = 0,003$), и ApoB (17,1%, $p = 0,024$) са били наблюдавани. Понижаване също се наблюдава на триглицеридите, съотношенията LDL-C/HDL-C, общия холестерол C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C, и ApoB ApoA-1 след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg в сравнение с плацебо. Намалението на LDL-C след 6 седмици на лечение с розувастатин 20 mg последвано от 6 седмици на лечение с плацебо се запазва в рамките на 12 седмично непрекъснато лечение.

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

Розувастатин се поглъща екстензивно от черния дроб, който е първичното място за синтез на холестерол и изчистване на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, основно към албумин.

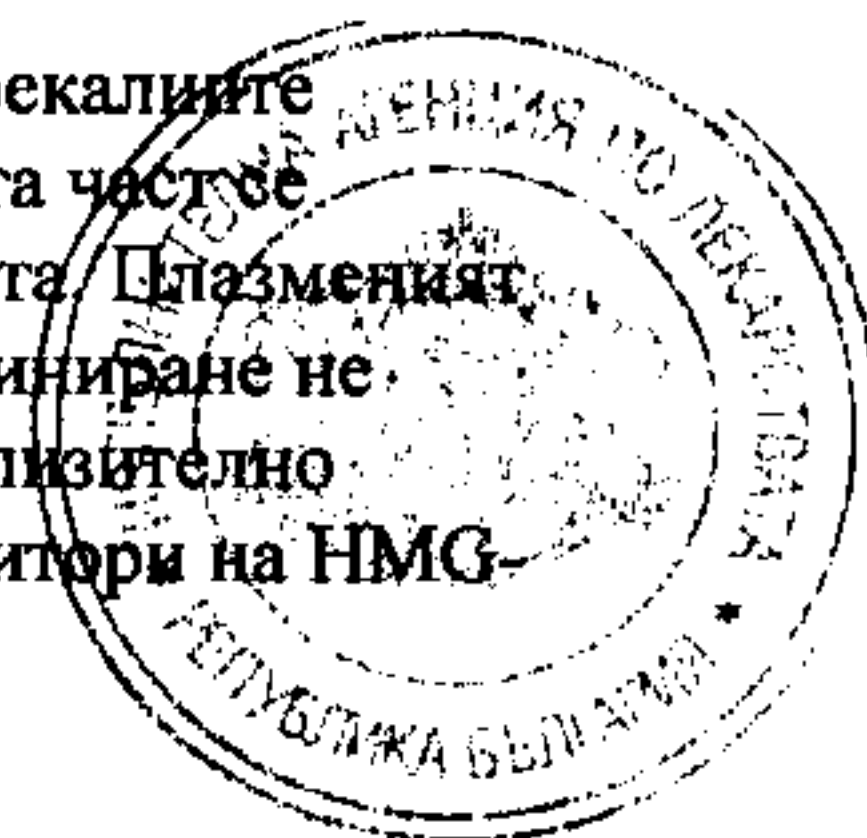
Биотрансформация

Розувастатин се подлага на ограничен метаболизъм (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за базиран на P450 метаболизъм. CYP2C9 е основният участващ изоензим, като 2C19, 3A4 и 2D6 са включени в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-дезметил и лактон метаболити. N-дезметил метаболитът е с приблизително 50% по-слаба активност отколкото розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна.

Розувастатин допринася за повече от 90% от инхибиторната активност на HMG-CoA редуктаза в циркулацията.

Елиминиране

Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състояща се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира в урината. Приблизително 5% се екскретира непроменена в урината. Плазменният полу-живот на елиминиране е приблизително 19 часа. Полу-животът на елиминиране не нараства при по-високи дози. Геометричният среден плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коэффициент на вариация 21,7%). Както и при останалите инхибитори на HMG-



CoA редуктаза, чернодробното усвояване на розувастатин включва мембранный транспортър OATP-C. Този транспортър е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност

Системното въздействие на розувастатин нараства с повишаване на дозата. Няма промени във фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

Специални популации

Възраст и пол

Няма клинично значим ефект на пола и възрастта върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилен хиперхолестеролемия изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни с дислипидемия (вж. „Педиатрична популация” по-долу).

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двукратно повишение на медианната стойност на AUC и C_{max} при индивиди с азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с бялата раса. При азиатци-индийци има близо 1,3-кратно нарастване на медианната стойност на AUC и C_{max} . Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката между кавказката и черна раси.

Бъбречно увреждане

При проучване на индивиди с разнообразно по степен бъбречно увреждане, леката до умерена бъбречна болест не показва влияние върху плазмените концентрации на розувастатин или N-дезметил метаболита. Индивиди с тежко бъбречно увреждане ($Cl_{CR} < 30 \text{ ml/min}$) имат 3-кратно повишение на плазмените концентрации и 9-кратно повишение на концентрациите на N-дезметил метаболита в сравнение със здравите доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при индивиди на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Чернодробно увреждане

В проучване на индивиди с различна степен на чернодробно увреждане, няма данни за увеличаване на въздействието на розувастатин при индивиди с оценка по Child-Pugh от 7 или по-ниска. Двама, обаче, с оценка по Child-Pugh от 8 и 9, показват повишено системно въздействие с най-малко 2-кратно повишение в сравнение с индивидите с по-ниски оценки по Child-Pugh. Няма опит с индивиди с оценки по Child-Pugh над 9.

Генетичен полиморфизъм

Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин е свързана с OATP1B1 и BCRP транспортерните протеини, кодирани от SLCO1B1 ген (OATP1B1) и ABCG2 ген (BCRP). Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.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 генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипове (SLCO1B1 c.521CC или ABCG2 c.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 фамилен хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 17 или от 6 до 17 години (общо 214 пациенти), показват че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2-годишен период.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск за хората на база на конвенционални изпитвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за въздействие върху ХЕРГ не са оценявани. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: при повтарящи дози в проучвания за токсичността хистопатологичните промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на розувастатин се наблюдават при мишки, плъхове, както и до малка степен с последици в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, токсично въздействие върху тестисите е наблюдавано при маймуни и кучета, при по-високи дози. Токсично въздействие върху репродукцията при плъхове е доказано по намален брой плъхчета в котилото, редуцирани тегло и преживяемост на новородените плъхчета. Тези ефекти са наблюдавани при токсични дози за майката и системни експозиции, надвишаващи няколко пъти нивото на терапевтичната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910/5

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Талк

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC/Al или PVC/PVDC//Al блистерна опаковка, сгъваща се картонена кутия.

Размер на опаковките: 28, 30, 84, 90, 98, 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130,
Dolni Mecholupy,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20100159

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

Дата на първо разрешаване: 10 Март 2010
Дата на последно подновяване: 21.07.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.05.2026 г.

