

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20130473/4	
Разрешение №	09-02-2024
BG/MA/MP -	64627-8
Одобрение №	/

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РОВАСТА 10 mg филмирани таблетки  
 ROVASTA 10 mg film-coated tablets  
 РОВАСТА 20 mg филмирани таблетки  
 ROVASTA 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РОВАСТА 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin), като розувастатин калций (rosuvastatin calcium).

РОВАСТА 20 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin), като розувастатин калций (rosuvastatin calcium).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка РОВАСТА 10 mg съдържа 96.76 mg лактоза монохидрат.

Всяка филмирана таблетка РОВАСТА 20 mg съдържа 193.57 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

РОВАСТА 10 mg филмирани таблетки: Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с щампа 'ROS' върху '10' от едната страна и нещамповани от другата страна, с диаметър 7 mm.

РОВАСТА 20 mg филмирани таблетки: Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с щампа 'ROS' върху '20' от едната страна и нещамповани от другата страна, с диаметър 9 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Лечение на хиперхолестеролемия

Възрастни, младежи и деца на и над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия (тип IIa, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като добавка към диетата, когато резултатът от диетата и други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) не е задоволителен.

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

##### Превенция на кардиоваскуларни събития

Превенция на сериозни кардиоваскуларни събития при пациенти, при които съществува висок риск от първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5), като допълнение към коригиращите риска фактори.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение



Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на стандартна понижаваща холестерола диета, която трябва да продължи и по време на лечението. Дозата трябва да бъде индивидуализирана съобразно целите на лечението и отговора на пациента, като се използват консенсусни ръководства.

### Дозировка

#### Лечение на хиперхолестеролемия

Препоръчителната начална доза е 5 mg или 10 mg веднъж дневно както при пациенти, които не са приемали статини, така и при пациенти, които преминават от друг HMG CoA редуктазен инхибитор. При избора на начална доза трябва да се вземат предвид нивото на холестерол на индивидуалните пациенти и риска от бъдещи кардиоваскуларни събития, както и потенциалния риск от нежелани реакции (вж. по-долу). Адаптиране на дозата към следващото дозово ниво може да се извърши след 4 седмици, ако е необходимо (вж. точка 5.1). Във връзка с повишената честота на съобщаване на нежелани реакции при дозата от 40 mg в сравнение с по-ниските дози (вж. точка 4.8), окончателно титриране на дозата до 40 mg трябва да се извършва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок риск от кардиоваскуларни събития (в частност, при тези с фамилна хиперхолестеролемия), при които не са постигнати целите на лечението с доза от 20 mg и, при които ще се извършва рутинно проследяване (вж. точка 4.4). Препоръчва се лекарско наблюдение при започване на доза от 40 mg.

#### Профилактика на кардиоваскуларни събития

В проучването за намаляване на кардиоваскуларния риск използваната доза е била 20 mg дневно (вж. Точка 5.1).

### Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се провежда само от специалисти.

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

##### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

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

Титрирането трябва да се провежда съгласно индивидуалния отговор и поносимост на педиатричните пациенти, както се препоръчва в препоръките за лечение на деца (вж. точка 4.4). Децата и младежите трябва да се подложат на стандартна холестероло-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да се продължи по време на лечението с розувастатин.

##### Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

Препоръчва се начална доза от 5 до 10 mg веднъж дневно в зависимост от възрастта, теглото и предишна употребата на статин. Титрирането до максималната доза от 20 mg веднъж дневно



трябва да се извърши съгласно индивидуалния отговор и поносимостта на педиатричните пациенти, както е указано в препоръките за лечение на педиатрична популация (вижте точка 4.4). децата и юношите трябва да се подложат на стандартна холестероло-понижаваща диета преди да се започне лечение с розувастатин; диетата трябва да продължи по време на лечението с розувастатин.

Данните за дози, различни от 20 mg са ограничени при тази популация.

Таблетката от 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. Следователно РОВАСТА не се препоръчва за употреба при деца по-малки от 6 години.

#### Употреба при пациенти в старческа възраст

Начална доза от 5 mg се препоръчва при пациенти >70 години (вж. точка 4.4). Не се налага допълнително адаптиране на дозата във връзка с възрастта.

#### Дозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност

Не се изисква адаптиране 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. Употребата на РОВАСТА при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

#### Дозиране при пациенти с чернодробна недостатъчност

Не е наблюдавано повишение в системната експозиция на розувастатин при пациенти с оценка по скалата Child-Pugh  $\leq 7$ . Въпреки това, повишена експозиция е наблюдавана при пациенти с оценка по скалата Child-Pugh 8 и 9 (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се обмисли оценка на чернодробната функция (вж. точка 4.4). Няма наличен опит при пациенти с оценка по скалата Child-Pugh над 9. РОВАСТА е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### Раса

При пациенти от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза при пациенти от азиатски произход е 5 mg. Доза от 40 mg е противопоказана при тези пациенти.

#### Генетичен полиморфизъм

Известно е, че определени типове генетичен полиморфизъм могат да доведат до повишение в експозицията на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациентите, за които е известно, че имат такъв тип полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза РОВАСТА.

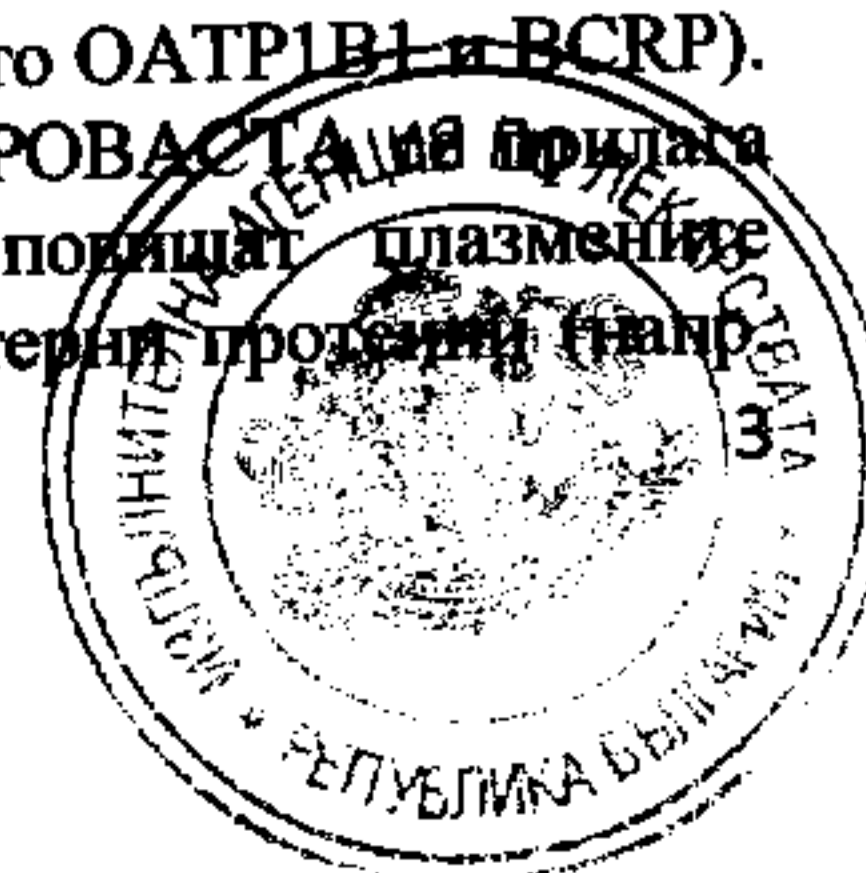
#### Дозиране при пациенти, предразположени към миопатия

Препоръчителната начална доза при пациенти, предразположение към миопатия е 5 mg (вж. точка 4.4).

Доза от 40 mg е противопоказана при някои от тези пациенти (вж. точка 4.3).

#### Съпътстващо лечение

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (като OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато РОВАСТА се прилага съвместно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортерни протеини.



циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/ или типранавир; вж. точка 4.4 и 4.5). Когато е възможно трябва да бъдат взети предвид алтернативни лекарства, и, ако е необходимо, да се има предвид временно преустановяване на лечението с РОВАСТА. В случаите, когато съвместното приложение на тези лекарствени продукти с РОВАСТА е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и рискът от съпътстващото лечение, както и адаптиране на дозата на РОВАСТА (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

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

### 4.3 Противопоказания

РОВАСТА е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необясними, персистиращи елевации на серумните трансминази и всяко повишаване на серумните трансминази, превишаващо 3 пъти нормалните горни граници (ULN).
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно комбинация от софосбувир/ велпатасвир/ воксилапревир (вж. точка 4.5).
- при пациенти, които приемат съвместно циклоспорин.
- при бременност и кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи методи за контрацепция.

Дозата от 40 mg е противопоказана при пациенти, предразположени към миопатия/ рабдомиолиза. Предразполагащите фактори включват:

- умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
  - хипотиреоидизъм
  - лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни разстройства
  - предходна анамнеза за мускулна токсичност при употреба на друг HMG-CoA редуктазен инхибитор или фибрат
  - злоупотреба с алкохол
  - състояния, при които е възможно повишение на плазмените нива
  - пациенти от азиатски произход
  - съвместно приложение с фибрати.
- (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на розувастатин трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

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

#### Бъбречни ефекти



При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена чрез изследване с тест ленти, която има предимно тубулен произход и в повечето случаи е с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е показана да бъде предшестваща остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Честотата на докладване на сериозни бъбречни събития при постмаркетинговата употреба е по-висока при доза от 40 mg. Трябва да се обмисли проследяване на бъбречната функция при рутинното проследяване на пациентите, лекувани с доза от 40 mg.

#### Ефекти на скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия и, рядко рабдомиолиза, са съобщавани при пациенти, лекувани с всички дози розувастатин и в частност с дози > 20 mg. Много рядко са докладвани случаи на рабдомиолиза при употреба на езитимиб в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Не може да бъде изключено фармакодинамично взаимодействие (вж. точка 4.5) и е необходимо внимание при тяхната съвместна употреба.

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, честотата на съобщаване на рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин, е по-висока при доза от 40 mg.

#### *Измерване на креатинин киназата*

Креатинин киназата (СК) не трябва да бъде измервана след усилените упражнения или при наличие на друга основателна причина за повишаване на креатинин киназата, която може да затрудни тълкуването на резултатите. Ако нивата на креатинин киназата са съществено повишени спрямо изходните нива (>5xULN) трябва да бъде направено изследване за потвърждаване на резултата в рамките на следващите 5 – 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на креатинин киназата >5xULN, не трябва да бъде започвано лечение.

#### *Преди започване на лечение*

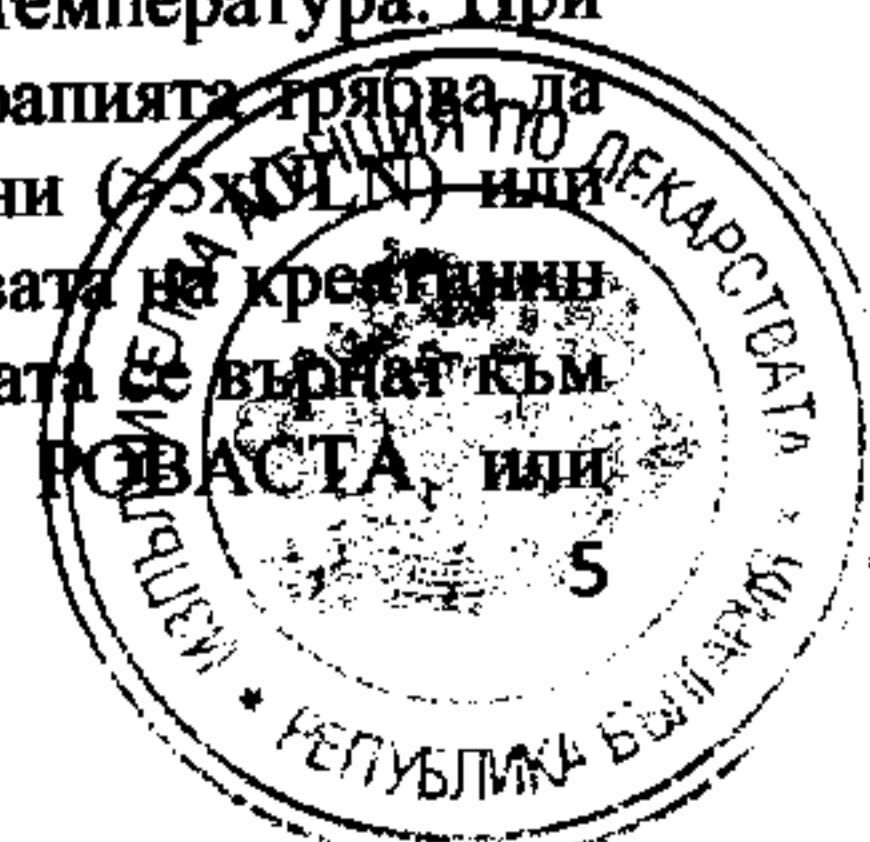
Розувастатин, както и останалите HMG-CoA редуктазни инхибитори трябва да бъдат предписвани с внимание при пациенти с предразполагащи към миопатия/ рабдомиолиза фактори. Тези фактори включват:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- анамнеза за мускулна токсичност към други HMG-CoA редуктазни инхибитори или фибрати
- злоупотреба с алкохол
- пациенти на възраст над 70 години
- случаи, при които може да се появи повишение на плазмените нива (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.2)
- съвместно приложение с фибрати.

При тези пациенти рискът от лечение трябва да се оцени във връзка с възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране. Ако нивата на креатинин киназата са съществено завишени спрямо изходните стойности (>5xULN) не трябва да се започва лечение.

#### *По време на лечението*

Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщят за необясними мускулни болки, слабост или крампи незабавно, особено ако са свързани с неразположение и температура. При тези пациенти нивата на креатинин киназата трябва да бъдат измервани. Терапията трябва да бъде преустановена ако нивата на креатинин киназата са отчетливо завишени (>5xULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват дискомфорт (дори и ако нивата на креатинин киназата са ≤5x ULN). Ако симптомите изчезнат и нивата на креатинин киназата се върнат към нормалните стойности, трябва да се обмисли повторно започване на РОВАСТА, или



алтернативен HMG-CoA редуктазен инхибитор с възможно най-ниската доза и под наблюдение. Рутинното мониториране на нивата на креатинин киназата при асимптоматични пациенти не е основателно.

Съобщавани са редки случаи на инуммно медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след преустановяване на лечението със статини, включително розувастатин. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени нива на серумната креатинин киназа, които продължават независимо от преустановяването на лечението със статин.

При клиничните проучвания няма доказателства за повишени ефекти на скелетната мускулатура при малкия брой пациенти, приемали розувастатин съвместно с друга терапия. Въпреки това е наблюдавано увеличение на честотата на миозит и миопатия при пациенти, които са приемали други HMG-CoA редуктазни инхибитори съвместно с деривати на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзилът повишава риска от миопатия, когато се приема съвместно с някои HMG-CoA редуктазни инхибитори. Поради тази причина комбинацията от розувастатин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителното понижаване на липидните нива при съвместна употреба на розувастатин и фибрати или ниацин трябва внимателно да се прецени спрямо потенциалния риск от подобни комбинации. Дозата от 40 mg е противопоказана за съвместна употреба с фибрати. (вж. точки 4.5 и 4.8)

Розувастатин не трябва да бъде приеман съвместно с форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при които приложението на фузидова киселина се счита за необходимо, лечението със статини трябва да бъде преустановено по време на лечението с фузидова киселина. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза (включително и фатални) при пациенти, приемали фузидова киселина и статини в комбинация (вижте точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ незабавно, ако почувстват някои от симптомите на мускулна слабост, болка или болезненост.

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

При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от съвместно приложение на РОВАСТА и фузидова киселина трябва да бъде индивидуално оценена, а приложението трябва да се извършва под стриктно лекарско наблюдение.

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

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

#### Чернодробни ефекти

Както и другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, РОВАСТА трябва да се прилага с внимание при пациенти, които употребяват големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.



Препоръчително е провеждането на изследвания на чернодробната функция преди и 3 месеца след започване на лечението. Приемът на РОВАСТА трябва да бъде преустановен или дозата трябва да бъде намалена ако нивата на серумните трансминази са по-високи от 3 пъти нормалните горни граници. Честотата на докладване на сериозни чернодробни ефекти (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансминази) в постмаркетинговата употреба е по-висока при доза от 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреозидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на терапия с РОВАСТА.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания показват повишена експозиция при субекти от азиатски произход в сравнение с тези от кавказката (бялата) раса (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин съвместно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмислят внимателно както ползата от понижаване на липидите чрез употреба на РОВАСТА при пациенти с ХИВ, така и потенциалът за повишена концентрация на розувастатин при започване на лечението и повишаване на дозата РОВАСТА при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Съвместното приложение с определени протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата РОВАСТА не бъде адаптирана (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Непоносимост към лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Интерстициално белодробно заболяване

При някои статини са докладвани изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и температура). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициално белодробно заболяване, терапията със статин трябва да бъде преустановена.

#### Захарен диабет

Съществуват доказателства, които подсказват, че статините като клас могат да повишат кръвната глюкоза и при някои пациенти, изложени на висок риск от диабет, могат да предизвикат хипергликемия, когато е необходимо диабетно лечение. Този риск обаче се компенсира от понижаването на съдовия риск при употреба на статини и затова не бива да бъде причина за преустановяване на лечението със статини. Пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично в съответствие с националните ръководства.

В проучването JUPITER докладваната обща честота на захарен диабет е била 2.8% при розувастатин и 2.3% при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно 5.6 до 5.9 mmol/L.

#### Педиатрична популация

Оценяването на линейното израстване (височина), тегло, BMI (индекс на телесна маса) и вторичните полови белези на половото съзряване по скалата на Tanner при педиатрични



пациенти на възраст 6 до 17 години, приемащи розувастатин е ограничено до двугодишен период. След две години на третиране по време на проучването, не е забелязан никакъв ефект върху растежа, теглото, ВМІ или половото съзряване (вж. точка 5.1).

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

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

##### Ефект на съвместно приложените лекарствени продукти върху розувастатин

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

**Циклоспорин:** По време на съвместно лечение с розувастатин и циклоспорин, AUC стойностите на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). РОВАСТА е противопоказан при пациенти, които приемат съвместно циклоспорин (вж. точка 4.3).

Съвместното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

**Протеазни инхибитори:** Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие е неизвестен, съвместната употреба на протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например, при фармакокинетично проучване, съвместното приложение на 10 mg розувастатин в комбинация с два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/ 100 mg ритонавир) при здрави доброволци е свързано с приблизително трикратно и седемкратно повишение съответно на AUC и C<sub>max</sub> на розувастатин. Съвместно приложение на РОВАСТА и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се обмисли след внимателна преценка за адаптиране на дозата РОВАСТА в зависимост от очакваното повишение в експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 Таблица 1).

**Гемфиброзил и други понижаващи липидите продукти:** Съвместното приложение на РОВАСТА и гемфиброзил има за резултат двукратно повишение на C<sub>max</sub> и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от специфичните проучвания за взаимодействие не се очаква значимо фармакокинетично взаимодействие с фенофибрат, но въпреки това може да се прояви фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзилът, фенофибратът, другите фибрати и понижаващите липидите дози (> или равни на 1g/дневно) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато са приемани съвместно с HMG-CoA редуктазни инхибитори, вероятно поради факта, че те могат да провокират миопатия, когато са приемани самостоятелно. Дозата от 40 mg е противопоказана при съвместна употреба с фибрат (вж. точки 4.3 и 4.4). Тези пациенти трябва също да започнат лечение с доза от 5 mg.

**Езитимиб:** Съвместното приложение на 10 mg РОВАСТА и 10 mg езитимиб води до повишение на AUC на розувастатин 1.2 пъти при пациенти с хиперхолестеролемия (вж. Таблица 1). Фармакодинамично взаимодействие между РОВАСТА и езитимиб, което има за резултат нежелани реакции, не може да бъде изключено напълно (вж. точка 4.4).





**Антиациди:** Едновременното приложение на РОВАСТА и антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид има за резултат понижение на плазмените концентрации на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е отслабен, когато антиацидът е приеман 2 часа след РОВАСТА. Клиничната значимост на това взаимодействие не е изследвана.

**Еритромицин:** Съвместното приложение на РОВАСТА и еритромицин има за резултат 20% понижение на AUC и 30% понижение на  $C_{max}$  на розувастатин. Това взаимодействие може да е причинено от повишения чревен мотилитет вследствие приема на еритромицин.

**Цитохром P450 ензими:** Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучванията показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези ензими. Поради тази причина лекарствени взаимодействия в резултат на метаболизъм, медиран от цитохром P450 не се очакват. Не са наблюдавани никакви клинично значими взаимодействия между розувастатин и или флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4), или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

**Тикагрелор:** Тикагрелор може да причини бъбречна недостатъчност и може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. В някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза. Препоръчва се контрол на бъбречна функция и СРК при съпътстваща употреба на тикагрелор и розувастатин.

**Взаимодействия, които изискват адаптиране на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1):** Когато е необходимо да се прилага РОВАСТА съвместно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите РОВАСТА трябва да се коригират. Ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо, трябва да се започне с доза РОВАСТА 5 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза РОВАСТА трябва да се адаптира така, че да не е вероятно очакваната експозиция на розувастатин да превиши тази на 40 mg дневна доза РОВАСТА, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg РОВАСТА с гемфиброзил (1.9 пъти повишение) и доза от 10 mg РОВАСТА в комбинация с ритонавир/атазанавир (3.1 пъти повишение).

Ако се наблюдава, че лекарственият продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на розувастатин се повиши над 20 mg.

**Таблица 1 Ефект на съвместно прилаганите лекарствени продукти 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 взаимодействиващото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC* на розувастатин
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир 100 mg веднъж дневно за 15 дни	10 mg, еднократна доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑



дневно, 6 месеца		
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 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 ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно/ дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, еднократна доза	2,6 пъти ↑
Гразопревир 200 mg/ елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	2,3 пъти ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, еднократна доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
<i>Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти</i>		
Елтромболаг 75 mg веднъж дневно, 10 дни	10 mg, еднократна доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, еднократна доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, еднократна доза	**1,4 пъти ↑
Езитимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	**1,2 пъти ↑



<i>Понижаване на AUC на розувастатин</i>		
<i>Дозов режим на взаимодействието лекарство</i>	<i>Дозов режим на розувастатин,</i>	<i>Промяна на AUC на розувастатин*</i>
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, еднократна доза	20% ↓
Баикалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, еднократна доза	47% ↓
<p>*Данните, посочени като x пъти промяна, представят просто съотношение между съвместно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, посочени като % представят процентна разлика, отнесена към самостоятелно приложение на розувастатин. Повишението е представено чрез "↑", понижението чрез "↓".</p> <p>**Няколко проучвания за взаимодействие са проведени с различни дози розувастатин, таблицата представя най-значимото съотношение.</p> <p>AUC= площпод кривата</p>		

Следните лекарствени продукти/ комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; Фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти дневно; Флуконазол 200 mg 11 дни приложение веднъж дневно; Фозампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти дневно; Кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти дневно; Рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; Силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти дневно.

Ефект на розувастатин върху съвместно приеманите лекарствени продукти

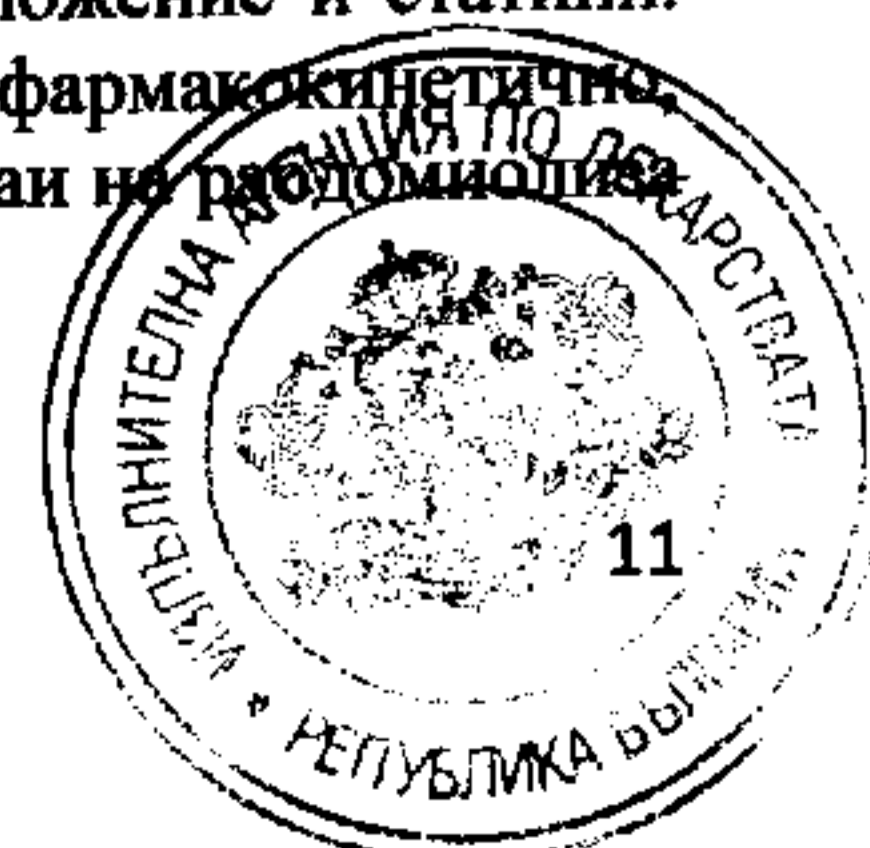
Антагонисти на витамин К: Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, започването на лечение или титрирането на дозата розувастатин при пациенти, които приемат съвместно антагонисти на витамин К (като варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да има за резултат повишение на INR. Преустановяването или намаляването на дозата РОВАСТА може да има за резултат понижаване на INR. В подобни ситуации е необходимо подходящо проследяване на INR.

Перорални контрацептиви/ хормонозаместителна терапия: Съвместното приложение на розувастатин и перорални контрацептиви има за резултат повишение на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се вземат предвид, когато се избира дозата на пероралния контрацептив. Няма налични фармакокинетични данни при субекти, които приемат съвместно розувастатин и хормонозаместителна терапия и поради тази причина, подобни ефекти не могат да бъдат изключени. Въпреки това, комбинацията е била широко използвана при жени при клиничните проучвания и е толерирана добре.

Други лекарствени продукти:

Дигоксин: Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействие не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при съвместна употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакокинетично, фармакодинамично или и двете) все още не е известен. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза (включително и фатални) при пациенти, приемали комбинацията.



Ако приемът на фузидова киселина за системно приложение е необходим, лечението с Медостатин трябва да бъде преустановено по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### Педиатрична популация

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

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

РОВАСТА е противопоказан при бременност и кърмене.

#### Бременност

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи методи за контрацепция.

Тъй като холестеролът и другите продукти на холестерол биосинтеза са важни за развитието на фетуса, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям от предимствата на лечението по време на бременността. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациент забременее по време на лечението с този продукт, лечението трябва да бъде преустановено незабавно.

#### Кърмене

Розувастатин се екскретира в млякото при плъхове. Няма налични данни по отношение на екскрецията в кърмата при хора (вж. точка 4.3).

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

Не са провеждани проучвания, които да установят ефекта на розувастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства е малко вероятно розувастатин да повлияе тази способност. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи замаяност.

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

Нежеланите лекарствени реакции при розувастатин са като цяло леки и преходни. При контролирани клинични проучвания при по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, лечението е преустановено поради нежелани лекарствени реакции.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Въз основа на данните от клиничните проучвания и обширния постмаркетингов опит, следната таблица представя профила на нежелани лекарствени реакции при розувастатин. Нежеланите лекарствени реакции, посочени по-долу са класифицирани според честотата и по система орган клас (СОК).

Честотата на нежеланите реакции е определена по следната класификация: Чести (>1/100, но <1/10); Нечести (>1/1 000, но <1/100); Редки (>1/10 000, но <1/1 000); Много редки (<1/10 000); С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

**Таблица 2. Нежелани лекарствени реакции въз основа на данните от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит**

Система орган клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота



Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем		
Ендокринни нарушения	Захарен диабет <sup>1</sup>				
Психиатрични нарушения					Депресия
Нарушения на нервната система	Главоболне, замаяност			Полиневропатия, Загуба на паметта	Периферна невропатия Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) Миастения гравис
Нарушения на очите					Очна миастения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Запек, гадене, болки в корема		Панкреатит		Диария
Хепатобилиарни и нарушения			Повишени нива на чернодробните трансаминази	Жълтеница, хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж, обрив, уртикария			Синдром на Стивънс-Джонсън Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Мускулно-скелетни и нарушения на съединителната тъкан	Миалгия		Миопатия (включително миозит), рабдомиолиза, синдром наподобяващ лупус, разкъсване на	Артралгия	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени от мускулна слабост Имуномедирана некротизираща миопатия



			мускул		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения				Едем
<sup>1</sup> Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5.6$ mmol/L, индекс на телесната маса $>30$ kg/m <sup>2</sup> , повишени стойности на триглицеридите, анамнеза за хипертония).					

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

**Бъбречни ефекти:** При пациенти, лекувани с розувастатин е наблюдавана протеинурия, установена чрез изследване с тест ленти, която има предимно тубулен произход. Промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече са наблюдавани при <1% от пациентите на определен етап от лечението с 10 mg и 20 mg, и приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза от 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечение. Прегледът на данните от клиничните проучвания и постмаркетинговия опит не е показал причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

Хематурия е наблюдавана при пациенти, лекувани с розувастатин, но данните от клиничните проучвания показват, че честотата ѝ е ниска.

**Ефекти на скелетната мускулатура:** Ефекти върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (включително миозит) и, рядко, рабдомиолиза с или без остра бъбречна недостатъчност са докладвани при пациенти, лекувани с розувастатин, при всички дози и особено при дози > 20 mg.

Дозозависимо повишение на нивата на креатинин киназата са наблюдавани при пациенти, които приемат розувастатин; повечето случаи са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на креатинин киназата се повишат ( $>5 \times \text{ULN}$ ), лечението трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.4).

**Чернодробни ефекти:** Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, дозозависимо повишение на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти, които приемат розувастатин; повечето случаи са били леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при някои от етапите:

- Сексуална дисфункция.



- Изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване, особено при дългосрочно лечение (вж. Точка 4.4).

Честотата на съобщаване на рабдомиолиза, тежки бъбречни събития и тежки чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансминази) е висока при доза от 40 mg.

**Педнатрична популация:** Повишени нива на креатинин киназата  $>10 \times \text{ULN}$  и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично проучване при деца и юноши в сравнение с възрастни (вж. точка 4.4). От друга гледна точка, профилът на безопасност на розувастатин е бил сходен при деца и юноши в сравнение с 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 на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

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

#### **4.9 Предозиране**

Няма специфично лечение в случай на предозиране. В случай на предозиране на пациента трябва да бъдат приложени симптоматични и поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на креатинин киназата трябва да бъдат проследявани. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** HMG-CoA редуктазни инхибитори

**АТС код:** C10A A07

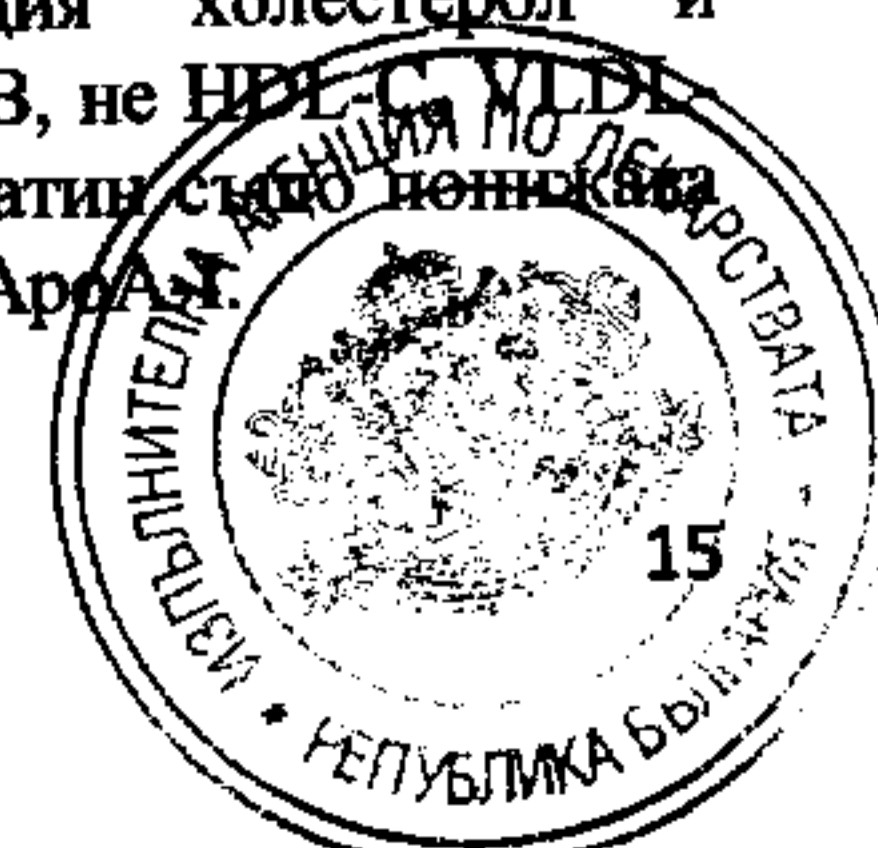
#### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А в мелапонат, прекурсор на холестерола. Основно въздействие розувастатин оказва върху черния дроб, органът, в който се извършва намаляването на нивото на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху повърхността на клетките, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробния синтез на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

#### Фармакодинамични ефекти

Розувастатин понижава повишения LDL холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL холестерола. Освен това понижава ApoB, не HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вж. Таблица 3). В допълнение розувастатин също понижават съотношението LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и не HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.



**Таблица 3 Дозов отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип Па и Пб) (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)**

Доза	N	LDL-C	Общ-С	HDL-C	TG	не HDL-C	АpoB	АpoA-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

Терапевтичният ефект се постига 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постига в рамките на 2 седмици. Максималният отговор се достига в рамките на 4 седмици и се поддържа след това.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефективен при възрастни с хиперхолестеролемия, с или без хипертриглицеридемия, независимо от расата, пола или възрастта, както и при специални популации като пациенти с диабет или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

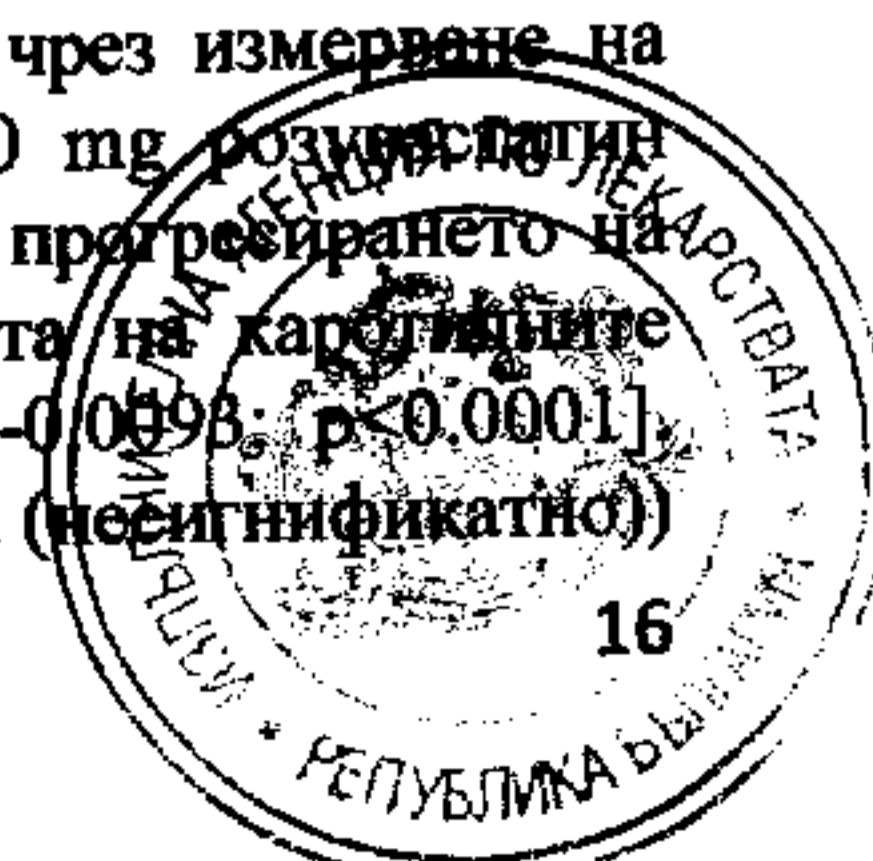
Обобщените данни от фаза III на клиничните проучвания показват, че розувастатин е ефикасен при лечението на повечето пациенти с хиперхолестеролемия тип Па и Пб (средна изходна стойност на LDL-C около 4.8 mmol/l) според определените от Европейската общност по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998); около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg са достигнали EAS стойностите на LDL-C (<3 mmol/l).

При мащабно проучване 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали от 20 mg до 80 mg розувастатин с форсирано титриране. Всички дози са показали положителен ефект върху липидните параметри и лечението. След титриране на дневната доза до 40 mg (12-седмично лечение) LDL-C е намален с 53%. 33% от пациентите са достигнали EAS стойностите на LDL-C (<3 mmol/l).

В отворено клинично проучване с форсирано титриране при 42 пациента (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен техният отговор на розувастатин 20 - 40 mg. В общата популация, средното понижение на LDL-C е 22%.

В клинични проучвания с ограничен брой пациенти розувастатин е показал адитивна ефективност при понижаване на триглицеридите, когато е приеман съвместно с фенофибрат, и повишаване на нивата HDL-C, когато е прилаган съвместно с ниацин (вж. точка 4.4).

В многоцентрово, двойносляпо, плацебо контролирано клинично проучване (METEOR) 984 пациенти на възраст между 45 и 70 години с нисък риск от исхемична болест на сърцето (дефиниран по Фрамингамската скала за риск <10% за 10 години), със средни нива на LDL-C от 4.0 mmol/l (154.5 mg/dL), но със субклинична атеросклероза (установена чрез измерване на Дебелината на каротидната интима-медия) са били рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж дневно или плацебо за 2 години. Розувастатин значимо е забавил прогресирането на максималната дебелина на каротидната интима-медия на всички 12 места на каротидните артерии в сравнение с плацебо с -0.0145 mm/година [95% CI -0.0196, -0.0098; p<0.0001]. Промяната в изходните стойности е била -0.0014 mm/година (-0.12%/година (несигнификатно)).





за розувастатин в сравнение с прогресия от +0.0131 mm/година (1.12%/година ( $p < 0.0001$ )) за плацебо. Не е демонстрирана връзка между намаляването на дебелината на каротидната интима-медия и понижаването на риска от кардиоваскуларни събития. Популацията, проучена в METEOR е със слаб риск от исхемична болест на сърцето и не представлява прицелната популация на розувастатин 40mg. Дозата от 40mg трябва да бъде предписвана само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок кардиоваскуларен риск (вж. точка 4.2).

Проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) изследва ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични кардиоваскуларни събития при 17 802 мъже ( $\geq 50$  години) и жени ( $\geq 60$  години).

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

Концентрацията на LDL холестерол е намалена с 45% ( $p < 0.001$ ) в групата на розувастатин в сравнение с групата на плацебо.

В последващ анализ на високорискова подгрупа субекти с базов риск по Фрамингам  $>20\%$  (1558 субекта) е наблюдавано значително намаление на комбинираната крайна точка на кардиоваскуларна смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0.028$ ) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютната редуция на риска в честотата на събитията за 1 000 пациенто-години е била 8.8. Общата смъртност е останала непроменена в тази високорискова група ( $p=0.193$ ). В последващ анализ на високорискова подгрупа субекти (9302 субекта общо) с изходно ниво на SCORE риска  $\geq 5\%$  (екстраполиран да включи субекти над 65-годишна възраст) е наблюдавана значима редуция на комбинираната крайна точка на кардиоваскуларна смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0.0003$ ) при лечение с розувастатин в сравнение с плацебо. Абсолютната редуция на риска в честотата на събитията е била 5.1 за 1 000 пациенто-години. Общата смъртност е останала непроменена при тази високорискова група ( $p=0.076$ ).

В проучването JUPITER 6.6% от пациентите, лекувани с розувастатин, и 6.2% от пациентите, лекувани с плацебо, са прекратили приема на проучваното лекарство поради нежелани лекарствени реакции. Най-честите нежелани лекарствени реакции, водещи до преустановяване на лечението са били: миалгия (0.3% при розувастатин, 0.2% при плацебо), коремна болка (0.03% при розувастатин, 0.02% при плацебо) и обрив (0.02% при розувастатин, 0.03% при плацебо). Най-честите нежелани реакции с ниво по-голямо или равно на плацебо са били инфекции на уринарния тракт (8.7% при розувастатин, 8.6% при плацебо), назофарингит (7.6% при розувастатин, 7.2% при плацебо), болки в гърба (7.6% при розувастатин, 6.9% при плацебо) и миалгия (7.6% при розувастатин, 6.6% при плацебо).

#### Педиатрична популация

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

LDL-холестеролът беше понижен 38.3%, 44.6% и 50.0% от розувастатин 5, 10 и 20 mg съответно, в сравнение с 0.7% за плацебо.



В края на 40-седмичното, открито, целящо титруване проучване, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40.5%) бяха постигнали целта за LDL-холестерол от по-малко от 2.8 mmol/l.

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

Розувастатин е проучван също в едно 2-годишно открито клинично проучване с титриране 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 за намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група, LS на средния процент на намаление на LDL-C спрямо изходната стойност е -43% (изходно ниво: 234 mg/dl, месец 24: 124 mg/dl), -45% (изходно ниво: 234 mg/dl, 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 липидите и липопротеините: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е в посока на подобрен липиден отговор и се поддържа в продължение на 2 години.

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

Розувастатин е проучен при 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 фаза с диета, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, кръстосана фаза, която се състои от 6-седмичен период на лечение с розувастатин 20 mg, предшестван или следван от 6-седмичен период на лечение с плацебо, и 12-седмична поддържаща фаза, по време на която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които при включване са били на лечение с езитимиб или афереза са продължили лечението си през цялото проучване.

Статистически значимо (p=0,005) понижение на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dL или 2,2 mmol/L) е наблюдавано след 6 седмици лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Наблюдавано е статистически значимо понижение в общия холестерол (20,1%, p=0,003), не-HDL-C (22,9%, p=0,003) и ApoB (17,1%, p=0,024). Наблюдавани са понижения в нивата на триглицеридите, LDL-C/ HDL-C, Общ холестерол/ HDL-C, не-HDL-C/ HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Понижението в LDL-C след 6-седмично лечение с розувастатин 20 mg, последвано от 6-седмично лечение с плацебо се запазва в рамките на 12-седмична терапия.

При един пациент е наблюдавано допълнително понижение на LDL-холестерол (6,7%) и не-HDL-C (-7,4%) след 6-седмично лечение с 40 mg доза след титриране.



При удължено отворено лечение на 9 от тези пациенти с 20 mg розувастатин за до 90 седмици, понижението на LDL-C е запазено в диапазона -12,1% до -21,3%.

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

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 хиперхолестеролемиа, първична комбинирана (смесена) дислипидемия и за профилактика на сърдечно-съдовите събития (вж.точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

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

### Разпределение:

Розувастатин се поема основно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерол и LDL-C клирънс. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 L. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, основно с албумин.

### Биотрансформация:

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат на цитохром P450 обусловен метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, заедно с 2C19, 3A4 и 2D6, в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-дезметил и лактон. Метаболитът N-дезметил е приблизително 50% по-слабо активен от розувастатин, докато лактонът се счита за клинично неактивен. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращия HMG-CoA редуктазен инхибитор.

### Елиминация:

Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира в непроменен вид с изпражненията (абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Приблизително 5% се екскретират с урината в непроменен вид. Плазменият полуживот е приблизително 19 часа. Плазменият полуживот не се увеличава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (с коефициент на вариране 21.7%). Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания транспортер OATP-C. Този транспортер играе важна роля в чернодробното елиминиране на розувастатин.

### Линейност/нелинейност:

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Не са наблюдавани промени във фармакокинетичните параметри след многократно дневно дозиране.

### Специални популации:



**Възраст и пол:** Не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта и пола върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна с тази при здрави доброволци (вж. раздел „Педиатрична популация” по-долу).

**Раса:** Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двукратно повишаване на средната AUC и  $C_{max}$  при субекти с азиатски произход (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) в сравнение със субектите от кавказката раса; при индийците е налице повишаване на AUC и  $C_{max}$  приблизително 1.3 пъти. Популационният фармакокинетичен анализ не показва клинично значими различия във фармакокинетиката между субектите от кавказката и черната раса.

**Бъбречна недостатъчност:** При проучване при субекти с варираща степен на бъбречна недостатъчност, леките до умерени бъбречни заболявания не са оказали ефект върху плазмените концентрации на розувастатин или N-дезметил метаболита. При субектите с тежко увреждане ( $CrCl < 30 \text{ ml/min}$ ) е наблюдавано трикратно повишение в плазмените концентрации и деветкратно повишение в концентрациите на метаболита N-дезметил в сравнение с тези при здрави субекти. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при субекти на хемодиализа са били приблизително 50% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.

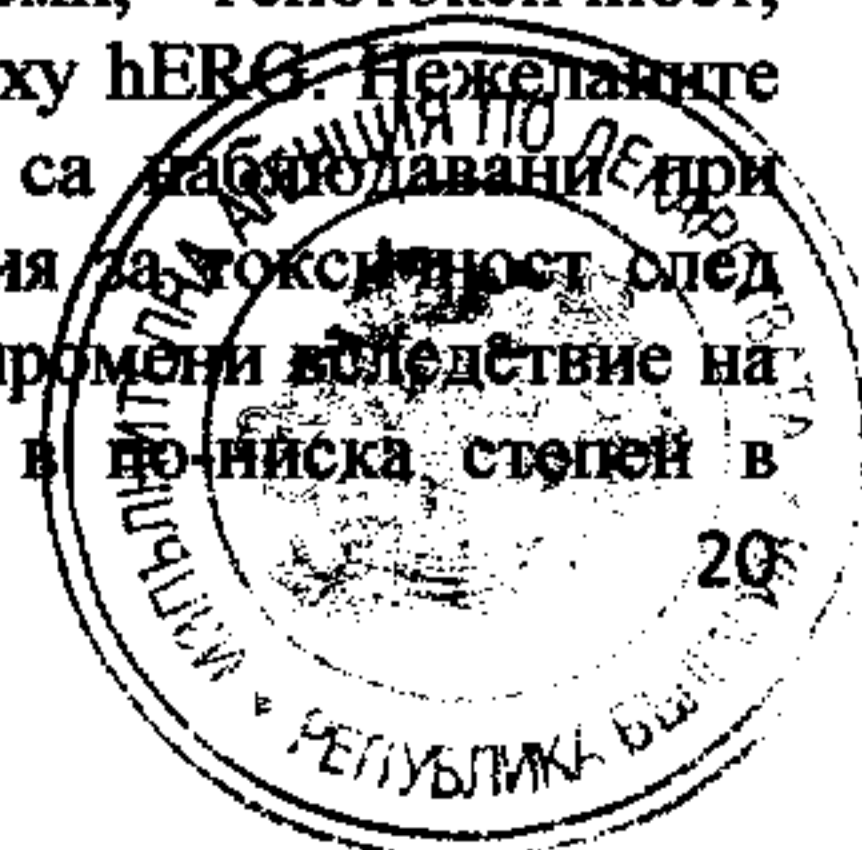
**Чернодробна недостатъчност:** При проучване при субекти с варираща степен на чернодробна недостатъчност няма доказателства за повишена експозиция на розувастатин при пациенти с Child-Pugh резултат 7 или по-нисък. Въпреки това, при двама пациенти с Child-Pugh резултат 8 и 9 е наблюдавано двукратно повишение в системната експозиция в сравнение със субектите с по-ниски Child-Pugh резултати. Няма наличен опит при пациенти с Child-Pugh резултат над 9.

**Генетичен полиморфизъм:** Диспозицията на HMG-CoA редуктазните инхибитори, включително розувастатин е свързана с транспортерните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/ или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Индивидуалният полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA е свързан с повишена експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Тези специфични разлики при генотиповете не са установени в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза РОВАСТА.

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенция. Не са провеждани специфични изследвания върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани при клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция сходни с клиничните са: в изпитванията за токсичност след многократно дозиране са наблюдавани хистопатологични чернодробни промени вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в



жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение е наблюдавана тестикуларна токсичност при маймуни и кучета при високи дози. Репродуктивна токсичност е наблюдавана при плъхове, за която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, наблюдавани при токсични за майките дози, където системните експозиции са били няколко пъти по-високи от нивото на терапевтичната експозиция.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза РН-101,  
Силициев диоксид, колоиден, безводен,  
Кросповидон Тип А,  
Микрокристална целулоза РН-102,  
Лактоза монохидрат,  
Магнезиев стеарат.

#### Филмирано покритие:

Хипромелоза, Титанов диоксид (E171), Лактоза монохидрат, Треацетин, Червен железен оксид (E172).

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

36 месеца

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА-Al-PVC/ Al блистери.

Видове опаковки: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd.,  
1-10 Constantinoupoleos str.,  
3011, Limassol,  
Кипър

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

РОВАСТА 10 mg:

Reg. №: 20130443

РОВАСТА 20 mg:

Reg. №: 20130445



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

Дата на първо разрешаване: 06 декември 2013 г.  
Дата на последно подновяване: 07 юни 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2022

